

# **Felnőttkori plaszticitás rágcslók primer szomatoszenzoros kérgében**

*- doktori értekezés -*

**Kóródi Katalin**

2002.

Témavezető: **Dr. Toldi József**, egyetemi tanár

Készült a Szegedi Tudományegyetem Összehasonlító Élettani  
Tanszékén.

# TARTALOMJEGYZÉK

<b>BEVEZETÉS</b>	<b>4</b>
<b>IRODALMI ÁTTEKINTÉS</b>	<b>5</b>
<i>A barrel kéreg funkcionális anatómiája</i>	<i>5</i>
<i>A barrel kéreg fiziológiai jellemzői</i>	<i>11</i>
<i>Szomatotopia az elsődleges szomatoszenzoros kérgen</i>	<i>13</i>
<i>A vibrissza-cortex pálya funkcionális anatómiája</i>	<i>14</i>
<i>A vibrisszák működése</i>	<i>19</i>
<i>Az idegi plaszticitás morfológiai vonatkozásai</i>	<i>21</i>
<i>Az idegi plaszticitás fiziológiai vonatkozásai</i>	<i>24</i>
<i>A kolinerg rendszer</i>	<i>29</i>
<i>A kolinerg rendszer szerepe a plaszticitásban</i>	<i>31</i>
<b>CÉLKITŰZÉSEK</b>	<b>33</b>
<b>MÓDSZEREK ÉS ANYAGOK</b>	<b>35</b>
<i>Az állatok előkészítése</i>	<i>36</i>
<i>Viselkedési kísérletek</i>	<i>37</i>
<i>Szenzoros depriváció, denerváció</i>	<i>39</i>
<i>Elektrofiziológiai vizsgálatok</i>	<i>40</i>
<i>Farmakológiai vizsgálatok</i>	<i>42</i>
<b>EREDMÉNYEK</b>	<b>44</b>
<i>Kérgi plaszticitás ION roncsolása után</i>	<i>45</i>
<i>Kérgi plaszticitás ION fokozott aktivitása, majd depriválása után</i>	<i>50</i>
<i>Kolinerg farmakonok hatása a barrel kérgi kiváltott sejtaktivitásra</i>	<i>55</i>
<b>DISZKUSSZIÓ</b>	<b>59</b>
<b>ÖSSZEFOGLALÁS</b>	<b>71</b>
<b>SUMMARY</b>	<b>73</b>
<b>RÖVIDÍTÉSEK ÉS IDEGEN KIFEJEZÉSEK MAGYARÁZATA</b>	<b>76</b>

<b>KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS</b>	<b>80</b>
<b>IRODALOMJEGYZÉK</b>	<b>81</b>
<b>AZ ÉRTEKEZÉS ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE</b>	<b>96</b>
<b>MELLÉKLET</b>	<b>97</b>

## BEVEZETÉS

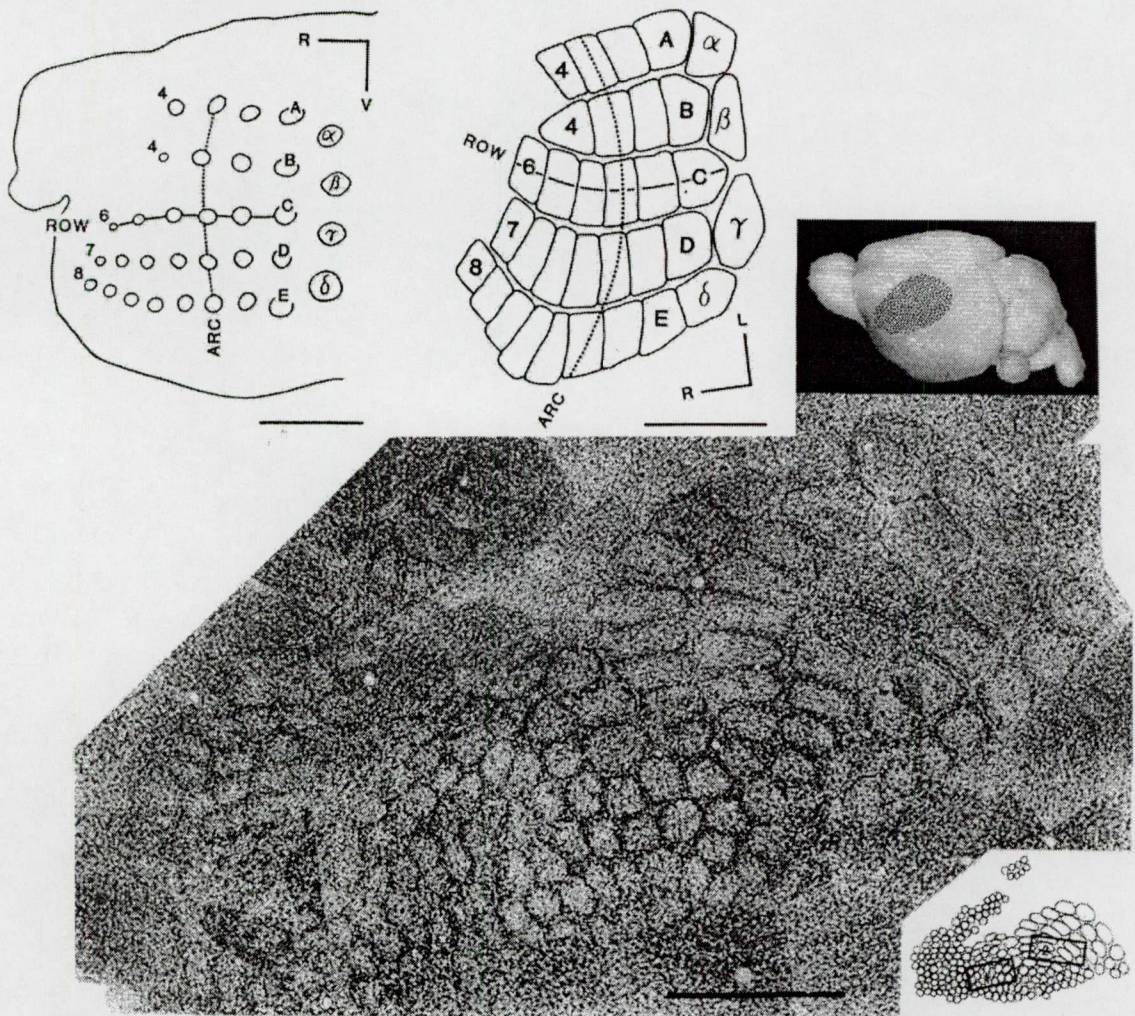
Életünk során idegrendszerünk folyamatosan alkalmazkodik az állandóan változó környezethez, viselkedésbeni kihívásokhoz és patológiás állapotokhoz. Ezen képességét nevezzük *plaszticitásnak*. A neurobiológia egyik alapvető kérdése ezen adaptív változások morfológiai és élettani háttere. Ismertetendő kísérleteinkben elektrofiziológiai módszerekkel közelítettük meg a felnőttkori plasztikus változások egyes részjelenségeit rágcslók elsődleges szomatoszenzoros kérgében.



# IRODALMI ÁTTEKINTÉS

## A barrel kéreg funkcionális anatómiája

A rágcsálók elsődleges szomatoszenzoros kérgének bajuszszőrök reprezentációjáért felelős része mintegy három évtizede kedvelt tárgya a központi idegrendszer adaptációs képességét vizsgáló kutatásoknak. Először 1973-ban mutatta ki Van der Loos és Woolsey, hogy egérben az egyes bajuszszőrök follikulusainak neonatalis, művi eltávolítása a reprezentációjukért felelős agykérgi képletek kifejlődését megakadályozza (Van der Loos and Woolsey, 1973).



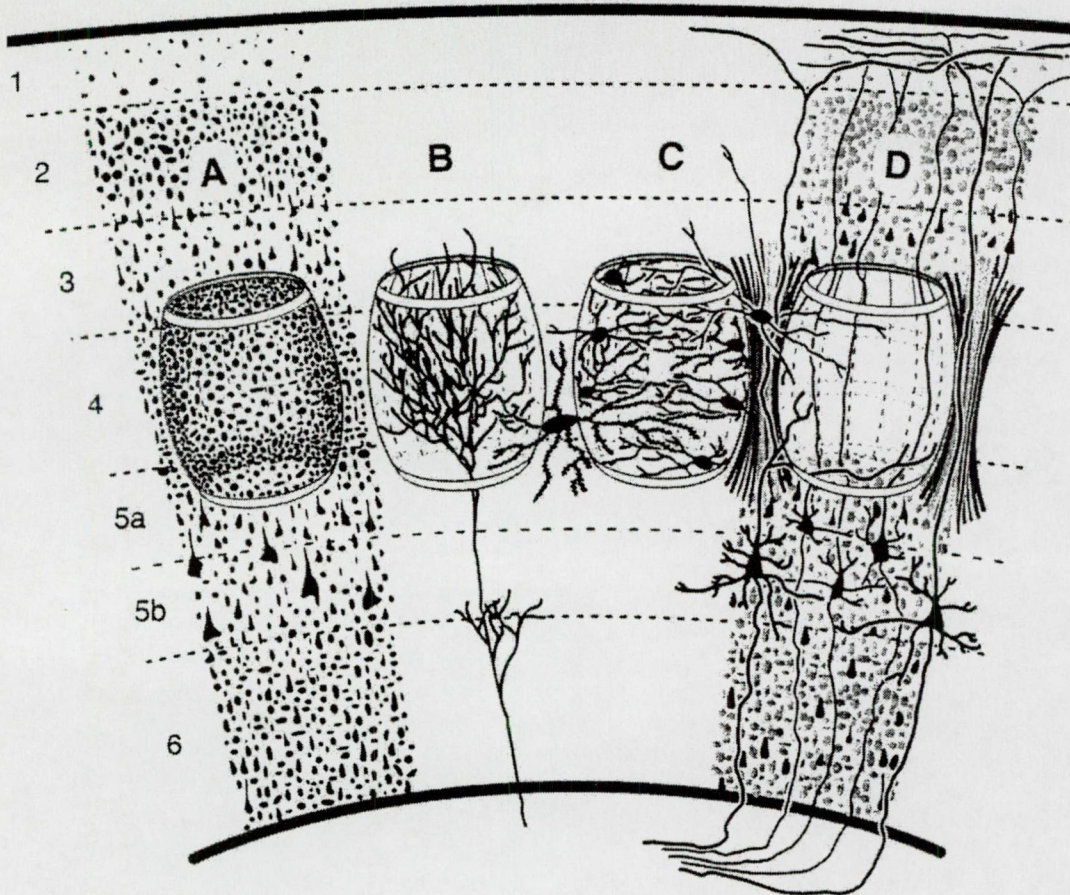
1. ábra. A barrel kéreg

**A.** A bajuszszőrök follikulusainak elhelyezkedése a bal vibrissa-párnán, sematikusan, a alkalmazott nevezéktan jelölésével, egység: 2mm. **B.** A jobb oldali barrel kéreg sematiku ábrája, egység: 500  $\mu$ m. (Welker *et al.*, 1992) **C.** A barrel kéreg lokalizációja a corte felszínére vetítve. **D.** A barrel kéreg fénymikroszkópos megjelenése Nissl szerint készített preparátumon, egység: 500  $\mu$ m (Woolsey and Van der Loos, 1970).

A beavatkozás által érintett corticalis terület funkcionális anatómiáját illetően megtudtuk, hogy a *posteromedialis barrel subfield*nek (PMBSF) elnevezett area a pofa bajuszpárnáján található, a tapintó működésben esszenciális szerepet betöltő nagy, ún. szinusz-szőrök pontos vetületét adja (Woolsey and Van der Loos, 1970). Itt a periférián elhelyezkedő receptorok elrendeződését hűen tükröző, tehát szintén ívekbe (*arc*) és sorokba (*row*) rendeződő sejtcsoportokat találtak, amelyeket *barrelek*nek neveztek el. Ez a corticalis régió részét képezi a tágabb értelemben vett *barrel field*nek, amely a parietalis lebeny nagy részét betölti, s mintegy 170-210 barrell tartalmaz, amelyek együttesen a testfelszín tapintási funkciókban fontosabb régióit reprezentálják az agykérgen. A PMBSF-en belül a bajuszpárna szőrszálainak számával megegyező számú, általában 30-40 nagy barrel található. A barrel fieldet először egérben figyelték meg, de nem sokkal ezután patkányban is leírták (Welker and Woolsey, 1974), s ekkor fény derült a két faj között e tekintetben észlelhető különbségekre, amikre a megfelelő helyeken ki fogok térni.

A barrel elnevezés (*ang.*, hordó) a sejtcsoport alakjára utal, ami a Nissl szerint festett preparátumokon egyértelműen kivehető. A barrelek, ezen apró anatómiai képletek (egérben átmetszetben ellipszoid, 280  $\mu\text{m}$  átmérőjű, patkányban kerek, átmérője 400  $\mu\text{m}$ ) az elsődleges szomatoszenzoros kéreg negyedik rétegében, egymás közeli szomszédságában helyezkednek el, a "hordó" hossz tengelyével a kéreg felszínére merőlegesen (2. ábra). Méretük egy adott fajon belül meglepően állandó, ami az egyes barrelek, ill. a barrel field területének minimális interindividuális különbségeit eredményezi (Woolsey and Van der Loos, 1970; Welker and Woolsey, 1974). A PMBSF területe patkányban átlagosan 2,4-2,8  $\text{mm}^2$ , azaz körülbelül 2.44-szer nagyobb, mint egérben, ahol 0,9-1,3  $\text{mm}^2$ .





**2. ábra**

A barrelek kérgi lokalizációja sematikusan (Waite, 1995).

A barrel oldalát néhány ezer szemcsesejt alkotja (Pasternak and Woolsey, 1975), melyek az alján belépő thalamocorticalis rostok ingerületét fogadják (Armstrong-James *et al.*, 1992). A barrel falát alkotó sejtek 85%-ának a nyúlványai az adott barrelre korlátozódnak, tehát azon belül maradnak, míg 15%-uk esetében azok a szomszédos barrelek felé túlérnek (Woolsey *et al.*, 1975). A barrel tetején hagyják el a sejtcsoportot efferensei, melyek az információ további, intracorticalis feldolgozásában játszanak fontos szerepet. A fentiekből érthető, hogy a barrelek belső része (*hollow*) kevésbé sejtdenz a palástjukhoz (*wall*) viszonyítva. Ez egérben egészen kifejezett, így ovális gyűrű alakú barreleket eredményez, míg patkányban a barrelek belső része az oldalakhoz hasonló sejtsűrűséget mutat (*core*), tehát inkább egymástól határozottan elkülönülő, kerek, sejtdenz foltokként

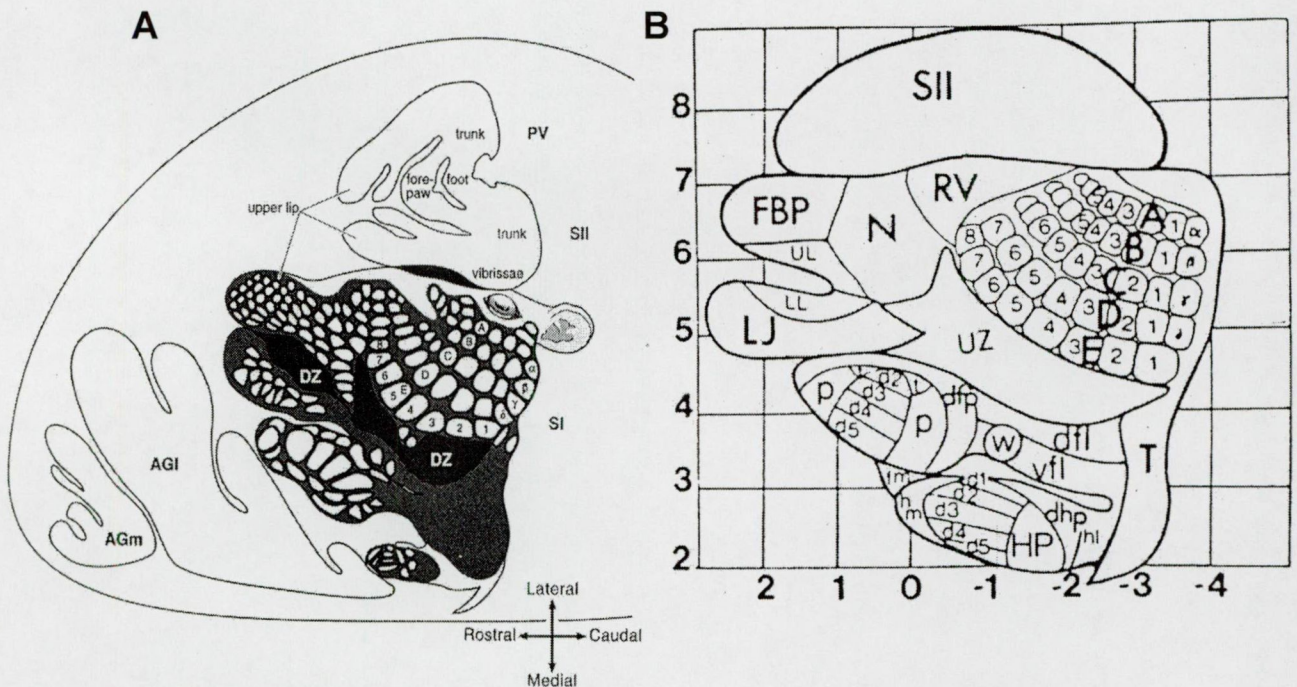
jelennek meg. Egy barrel által definiált kérgi oszlop az ellenoldali pofa hatalmas szinusz-szőreinek egyikét reprezentálja, melyet az adott barrel principális szőrének (PW, *principal whisker*) nevezünk. A felvázolt anatómiai elrendeződés sejteti a barrel corticalis columnaként (Szentagothai, 1975; Batuev, 1989; White and Peters, 1993) történő működését. Valóban, először a negyedik rétegben elhelyezkedő barrel a PW felől ingerületet szállító thalamocorticalis inputot fogadja (Welker *et al.*, 1993). Megjegyzendő, hogy neonatalisan, tehát a GABAerg (neurotranszmitterként gamma-amino-vajsavat használó) rendszer relatív fejletlensége idején<sup>1</sup> egérben excitatorikus, monoszinaptikus thalamocorticalis válaszokat leírtak az V. és VI. rétegben is (Agmon *et al.*, 1996). Innen, tehát a negyedik rétegből az ingerület a felsőbb (II-III.) rétegekbe halad, aminek során horizontálisan nagyobb területre terjed ki (2. ábra, D). Az intracorticalis processzálas következő lépéseként az ingerület a barrel kéreg mélyebb (V-VI.) rétegeiben elhelyezkedő kimeneti sejtekre jut, s elsősorban (de nem kizárólag) ezek közvetítésével éri el a környező barreleket (Armstrong-James *et al.*, 1992), a szomszédos vagy contralateralis kérgi területeket, kéreg alatti struktúrákat (Welker *et al.*, 1993). Jellemző a barrel kéregre a bemenetét adó struktúrákkal fennálló reciprok kapcsolata, azaz küld rostokat a thalamus nucleus ventralis posteromedialisába (VPM) csakúgy, mint az agytörzsi trigeminalis magvakhoz (Welker *et al.*, 1988; Jacquin *et al.*, 1990).

---

<sup>1</sup> Neonatalisan, a thalamocorticalis ingerlésre adott válaszként kapott, excitatorikus, NMDA-mediálta, monoszinaptikus válaszokat követően egy poliszinaptikus válasz jelentkezik, ami P5-ig depolarizáló jellegű és a GABA<sub>A</sub> receptor antagonistá bicucullin-metoklorid (BMC) gátolja. P6 és idősebb állatokban ugyanez a poliszinaptikus esemény hiperpolarizáló jellegű és BMC hatására jelentősen nő, a preszinaptikus sejtek excitációját jelezve a GABAerg gátlás alól történő felszabadulás, azaz diszinhibíció jeleként. Ennek hátterében valószínűleg a fiatal sejteken GABA hatására bekövetkező klorid áramlás irányának eltérő (ti. befelé irányuló) volta áll (Agmon, *et al.*, 1996). Ez alátámasztja azt az elképzelést, miszerint a neurogenesis folyamán, az egyedfejlődés korai stádiumában a klasszikus neurotranszmitterek a felnőttkorától eltérő szerepet töltenek be, esetleg trophikus vagy tropikus hatásúak.



Cytoarchitectonikai szempontból a parietalis lebeny felosztható szemcsesejtekben viszonylag szegény dysgranularis (DZ) és az ebbe ágyazott granularis területekre (Akers and Killackey, 1978). A granularis kéreg megegyezik magával a barrelek által kijelölt corticalis szigetekkel, tehát horizontális kiterjedése azzal egyenlő. Vertikálisan azonban a kéreg teljes vastagságát magába foglalja, nem csupán a barrelek által benépesített IV. réteget. Ennek megfelelően a granularis kéreg fő bemenetét a thalamikus VPM adja. Efferenciája a másodlagos szomatoszenzoros kéregben (SSII.), az ipsilaterális elsődleges motoros kéregben (MI.) és a közvetlenül szomszédos dysgranularis területeken végződik (Akers and Killackey, 1978). A dysgranularis kéreg nem rendelkezik jól definiált, nagy sejtdenzitással jellemezhető IV. réteggel, bár még mindig több szemcsesejt található itt, mint a rostralisabban elhelyezkedő, agranularis motoros kérgen (AGI, AGm).



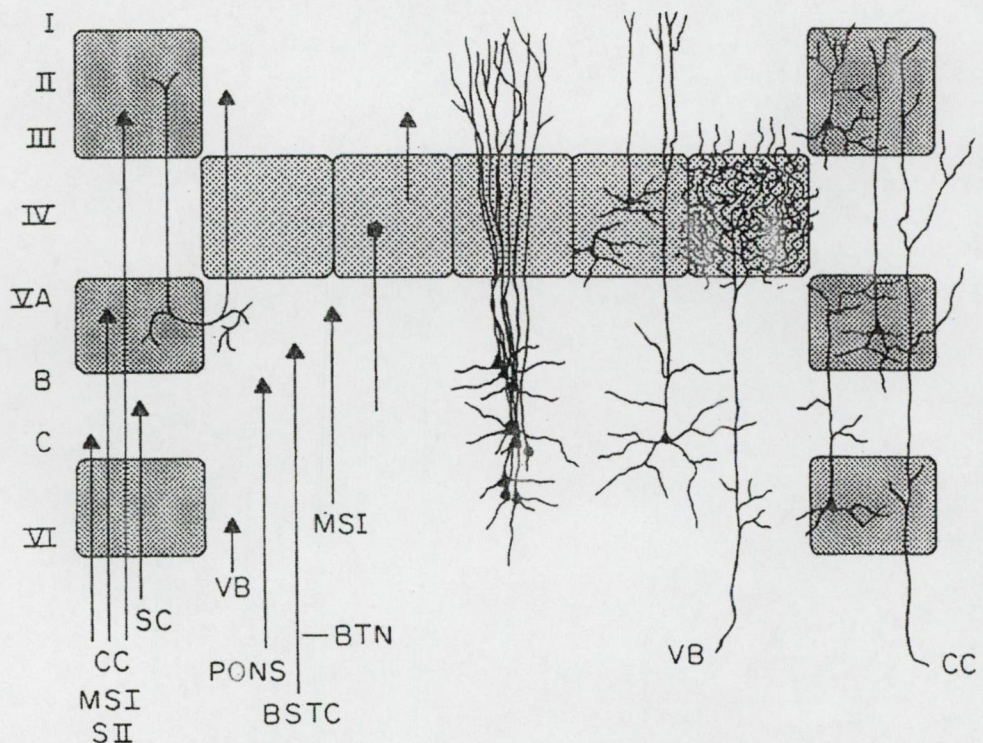
**3. ábra**

A szomatoszenzoros és motoros kérgi területek elhelyezkedése

- A. A granularis, dysgranularis (DZ) és agranularis (AGI, AGm) zónák elhelyezkedése (Tracey and Waite, 1995).
- B. A vibrisszális barrel kéreg és a lábujjak (dfl) reprezentációjának helyzete stereotaxiás koordinátákkal. UZ: *unresponsive*, azaz nem válaszoló zóna (Chapin and Lin, 1984).



Afferentációja és efferentációja egyaránt elsősorban callosalis rostokból áll, mely e pontok homotop contralateralis pontokkal való összeköttetését biztosítja. Ugyanitt végződnek a már említett, szomszédos granularis kérgi eredetű rostok, amiből az következik, hogy a granularis cortexet olyan dysgranularis kérgi régió övezi, ahol ipsilateralis és contralateralis cortico-corticalis projekciók konvergálnak. Mindkét rostrendszer a dysgranularis kéreg felszínebb rétegeiben végződik. A thalamikus és callosalis bemenet a szomatoszenzoros kérgen tehát laminális szegregációt is mutat, amennyiben a thalamocorticalis rostok a IV., míg a cortico-corticalis rostok az I-III., kisebb részben pedig az V-VI. rétegekben végződnek.



#### 4. ábra

A barrel field sejtípusainak, afferens és efferens kapcsolatainak laminális szegregációja.

Fontosabb rövidítések: CC contralateralis cortex; MSI vibrisszális motoros kéreg; SII másodlagos szomatoszenzoros kéreg; SC colliculus superior; BSTC agytörzsi trigeminális komplexum; VB thalamus ventrobasalis komplexuma (Killackey, 1983).

A fentiek alapján a granularis kéreg funkcionális értelemben az elsődleges szomatoszenzoros kéregnek (SSI.) tekinthető, az agranularis kéreg szerepe a szomatoszenzoros információ feldolgozásában azonban még vitatott.

### **A barrel kéreg fiziológiai jellemzői**

Ismert, hogy az egyes barreleket alkotó sejtek receptív mezejének középpontja maga a PW (Simons, 1978). E sejtek természetes ingerrel, tehát a principális szőr elhajlítása által kiváltott válaszai nagy intenzitással (>2 spike/stimulus) és gyorsan, 10-13 ms-os latenciával jelentkeznek. Kisebb intenzitással, némileg hosszabb latenciával ugyanezen neuronok válaszolnak a PW közvetlen szomszédságában levő szinusz-szőrök elhajlítására is (Armstrong-James and Fox, 1987), míg a térben hozzájuk közelebb elhelyezkedő, de funkcionális értelemben feltehetően nem rokon normál pofaszőrzet (*common fur*) ingerlése nem vált ki aktivitást. Az ezekhez rendelhető receptorok ingerlése a barrel field szomszédos, kevésbé részletesen jellemzett, apróbb barreljeiben vált ki ingerületet. Hasonlóképpen kívül esnek a PMBSF területén található barrelek sejtjeinek receptív mezején az arc egyéb területei, mint az orr, szemöldök, középvonali bőr, vagy a cornea, csakúgy, mint a más - szomszédos vagy távoli - testtájakat fedő kültakaró.

Az egér barrel kérgének sejtjeit áraminjekció hatására bekövetkező intrinsic tüzelési aktivitásuk mintázata alapján három csoportba oszthatjuk (Agmon and Connors, 1992). Az első az ún. *regular spiking* (RS) típusú, azaz szabályos tüzelési aktivitást mutató sejt. A második az *intrinsic bursting* (IB) típus, mely önmaga generálta, rövid, nagy frekvenciájú akciós potenciál sorozatokat produkál. A harmadik a *fast spiking* (FS) típus, mely állandó gyors tüzelést mutat. Érdekes

megfigyelés az, hogy a tüzelési mintázat nem független e sejtek thalamocorticalis körökben betöltött szerepétől, azaz a FS és infragranularis RS sejtek a thalamus ingerlésére 1 ms-nál rövidebb latenciával válaszolnak, tehát monoszinaptikus thalamocorticalis kapcsolat elemei. Az IB és supragranularis RS sejtek thalamus ingerlésre adott válasza 1,3-2,5 ms latenciával jelentkezik, valószínűleg diszinaptikus thalamocorticalis kapcsolat elemei. Találtak 5 ms-nál hosszabb latenciával válaszoló sejteket is, melyeket poliszinaptikus kapcsolatrendszer részeinek tekintünk. Megállapították, hogy a korai (<15 ms) válaszokat elsősorban a FS sejtek adják, a hosszabb latenciájú válaszokat pedig inkább a RS sejtek generálják (Welker *et al.*, 1993). Patkány estében ún. rendszeresen tüzelő (*regular spiking*, RS) és gyorsan tüzelő (*fast spiking*, FS) sejteket írtak le (Simons, 1978). A RS sejtek kisebb intenzitású kiváltott aktivitással jellemezhetőek, ugyanakkor határozottabb irány szelektivitással bírnak, valamint „on” és „off” válaszaik nagyobb eltérést mutatnak, mint a FS sejtekéi (Kyriazi *et al.*, 1994; Kyriazi *et al.*, 1996). Morfológiailag a RS sejtek tüskés dendritű piramissejtek, míg a FS neuronok sima dendrittel rendelkező nem-piramissejtek (McCormick *et al.*, 1985).

Az általunk tárgyalt nagy barrelek, tehát a PMBSF sejtjeinek élettani sajátosságait illetően ismert az is, hogy különböző mértékű irány szelektivitással rendelkeznek. Tehát a PW ún. preferált irányba történő elmozdítására nagyobb választ adnak, mint az egyéb irányú ingerekre. Nem ismert azonban az, hogy az egyes barreleken belül milyen módon szerveződnek az egyes irányokra, s azokra is különböző mértékben szelektív neuronok, tehát milyen a "funkcionális finomszerkezete" e működési egységnek tartott anatómiai entitásnak.

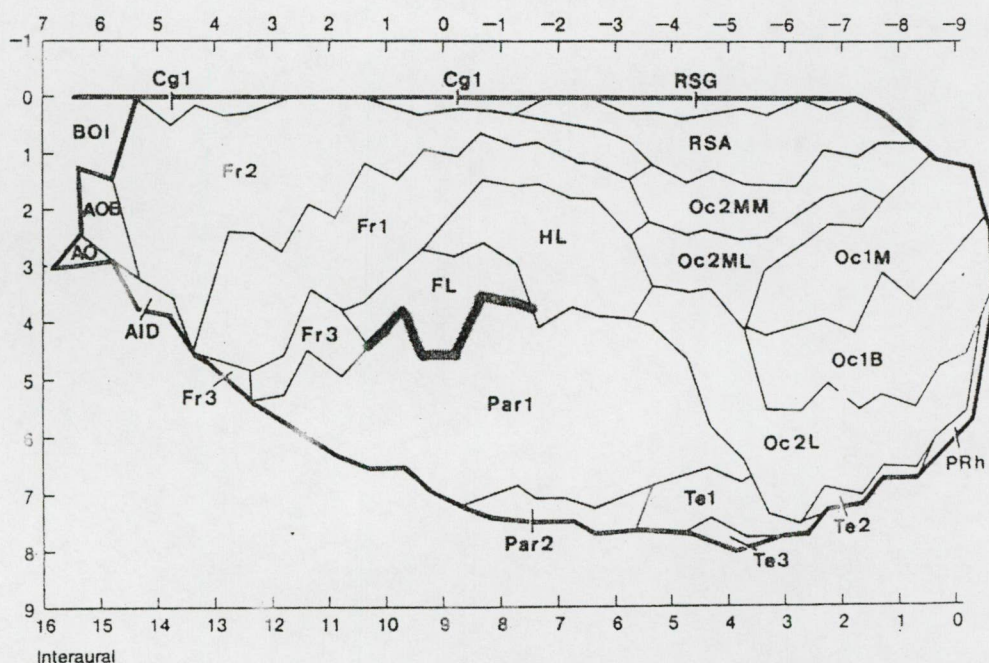
A PMBSF megismert szerveződése, tehát a szövettanilag könnyen beazonosítható, a perifériás képleteket szomatotopikusan reprezentáló és azokkal



egy az egyben megfeleltethető barrelek jelenléte magyarázza, hogy a barrel field a neuroanatómusok és neurofiziológusok egyik kedvelt vizsgálati objektumává vált.

### Szomatotopia az elsődleges szomatoszenzoros kéreg

Az elsődleges szomatoszenzoros kéreg (SSI.) nagyobb léptékű funkcionális tagozódását szintén szigorú szomatotopia jellemzi (Tracey and Waite, 1995). A parietalis lebenyben elhelyezkedő barrel fieldet (Par1) anteromedialisán a mellső láb szintén szomatoszenzoros reprezentációja (FL) határolja, amelytől a



**5. ábra**

A corticalis areák elrendeződése. Par1, barrel field; FL, mellső láb reprezentációjáért felelős SI (Zilles, 1944).

jelzett vonal mentén határozottan elkülönül. Ezen területen belül a lábujjak reprezentációja szomatotopikusan szervezett, mediolateralisan futó sávok formájában érik el a barrel field anteromedialis szélét (Dawson and Killackey, 1987; Waters *et al.*, 1995). Az SSI-től rostralisán található az elsődleges motoros

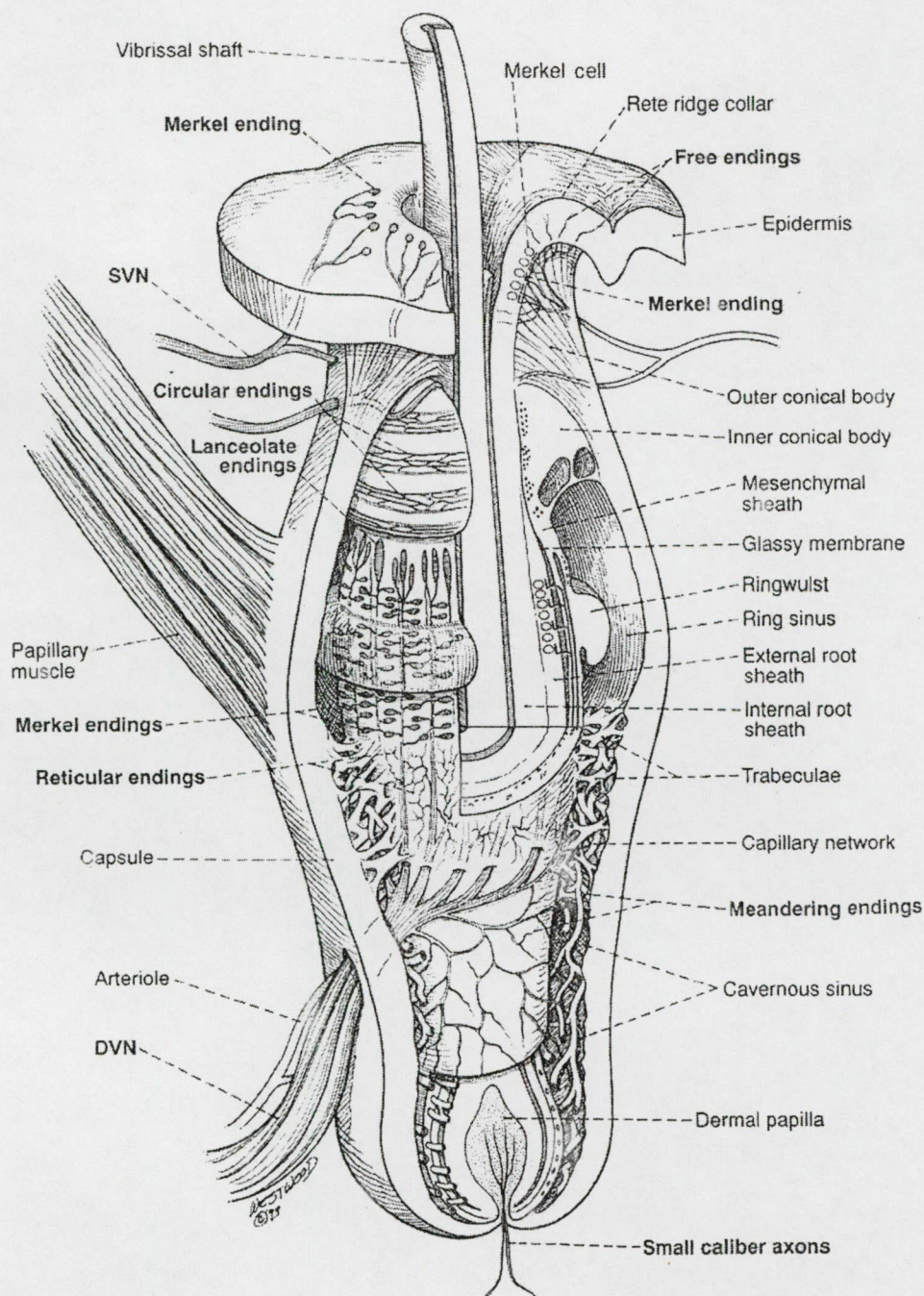
kéreg (MI.). Lateralisan a hallókérget találjuk. A barrel fieldtől caudalisan található az elsődleges látókéreg. Az egyes kérgi területek határait a különböző kutatócsoportok, különböző anatómiai és fiziológiai technikák segítségével eltérően definiálják, az egyes corticalis areák közötti átfedés tárgyalását pedig gyakran kerülik. Egységes szemléletmód híján e kérdésben a korábbi tanulmányokat bár útmutatóként felhasználtuk, nagyjából saját álláspontot kellett kidolgoznunk vizsgálódásaink kiindulópontjául. Ennek alapját a mikroelektrodával történő térképezés adta, aminek eredménye jól korrelált az önmagában e szempontból kevésbé megbízható, kéregfelszínről elvezetett kiváltott potenciálokra alapuló térképpel.

### **A vibrissza-cortex pálya funkcionális anatómiája**

A bajuszszőrök, más néven vibrissae (*lat.*), ill. whiskers (*ang.*) folliculusainak receptorarzenálja bámulatra méltó, többek között Merkel-testeket, lándzsahegy és szabad idegvégződéseket tartalmaz (Rice, 1993; Rice *et al.*, 1993), melyek lehetőséget biztosítanak sokrétű élettani funkciójának ellátására (6. ábra). A folliculusok innervációjáért a nervus trigeminus (n. V.) maxillaris divisiojának infraorbitalis ága felelős (Rice *et al.*, 1986; Arvidsson and Johansson, 1988). Sejttestjeik a Gasser-dúcban találhatóak, ahonnan a centrális nyúlvány az agytörzsi trigeminalis magvakhoz (elsősorban a nucleus principalis nervi trigeminibe (nPr), másrészt a subnucleus oralisba (snO), a subnucl. interpolarisba (snI), ill. a subnucl. caudalisba (snC)) vezet. A ganglion neuronjainak spontán aktivitása alacsony, többségük irányselektivitással és lassú adaptációval jellemezhető (Lichtenstein *et al.*, 1990). Az agytörzsi magvak sejtjei kis receptív mezővel rendelkeznek (Jacquin *et al.*, 1988), kivéve a subnucl. oralist,



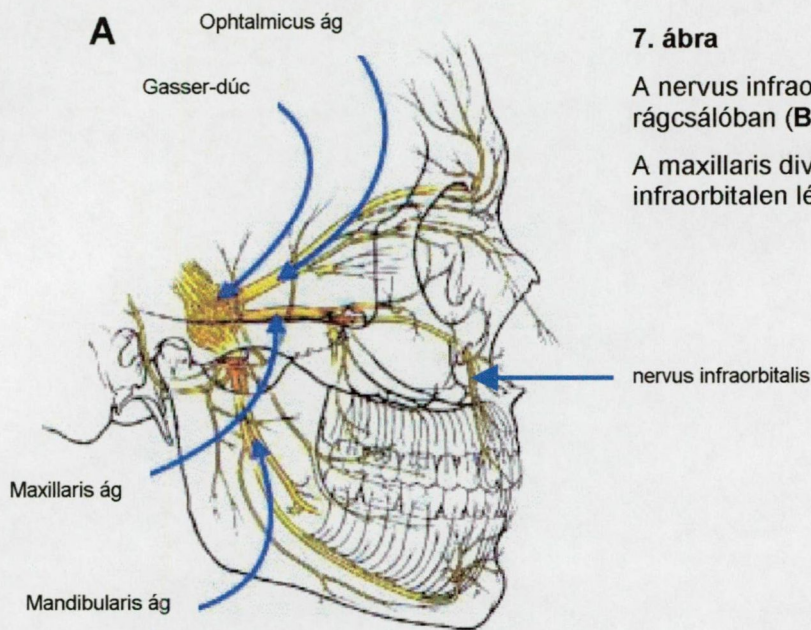
melynek sejtjei nagy receptív mezővel bírnak (Jacquin and Rhoades, 1990). A receptív mező nagyságát az adott sejt működését befolyásolni képes szinuszszőrök számával jellemezzük.



6. ábra

Egy folliculus beidegzése és vérellátása (Rice *et al.*, 1993). (A terminológia magyar nyelvre nincs hiánytalanul lefordítva, ezért részletes ismertetésétől eltekintünk. A kiemelt idegi képletek magyarázatát lásd a rövidítések jegyzékében.)

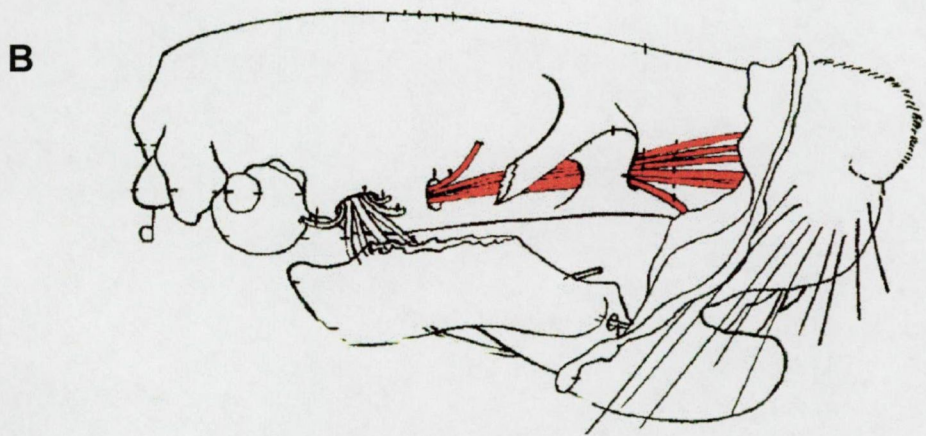




### 7. ábra

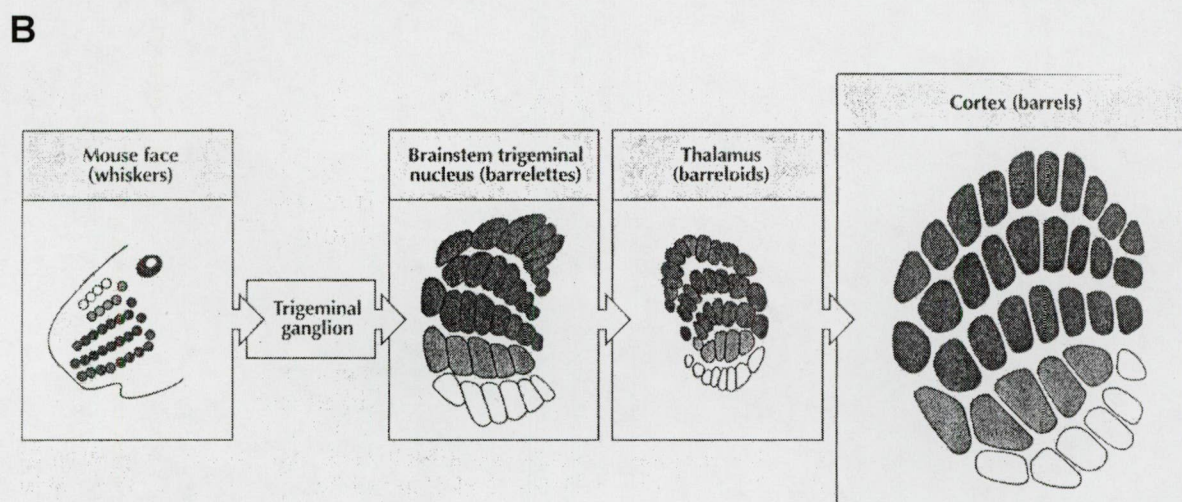
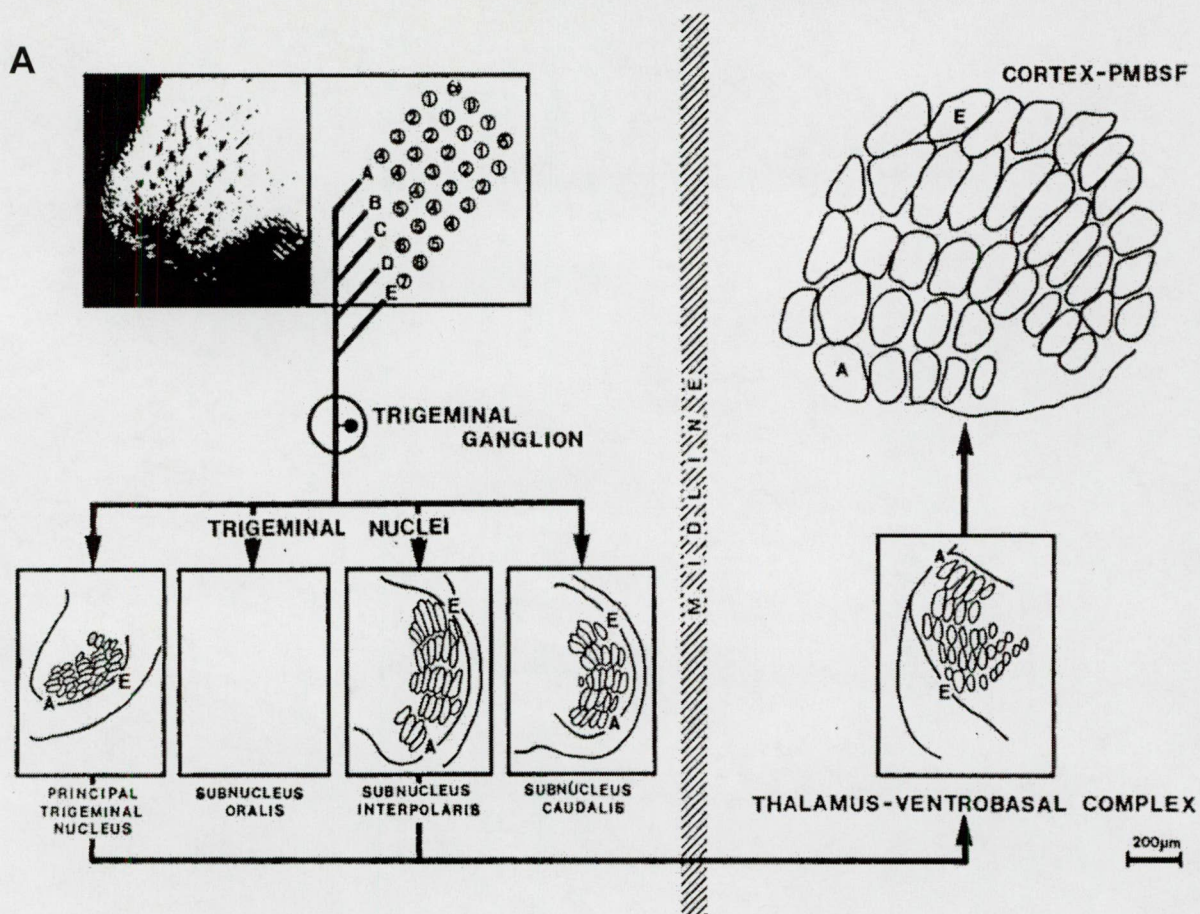
A nervus infraorbitalis emberben (A) és rágcsálóban (B) (Green, 1955).

A maxillaris divisio ezen ága a foramen infraorbitale-n lép ki az arcra.



Megfigyelhető, hogy a cortex ismertetésénél leírt precíz szomatotopia a neuraxis alacsonyabb állomásait is jellemzi (Arvidsson, 1982; Killackey *et al.*, 1995), az snO viszont e tekintetben is különbözik, ui. ott nincs vibrisszafüggő szomatotopia. A folliculusok elrendeződését híven tükröző, hisztológiailag azonosítható diszkrét sejtcsoportokat az agytörzsi magvak szintjén *barrelettek*nek hívjuk (Ma, 1991). Az itt történő átkapcsolás után a második neuron axonja a középvonalat átlépve a nPr-ből az ellenoldali thalamus nucleus ventralis posteromedialisába (VPM) jut, ill. kisebb részben a nucl. posterior thalamiba (PO) (Chiaia *et al.*, 1991a; Chiaia *et al.*, 1991b), alapot szolgáltatva a taktilis információ parallel feldolgozásához a lemniscalis ill. paralemniscalis rendszerek által (Koralek *et al.*, 1988; Ahissar *et al.*, 2000).





## 8. ábra

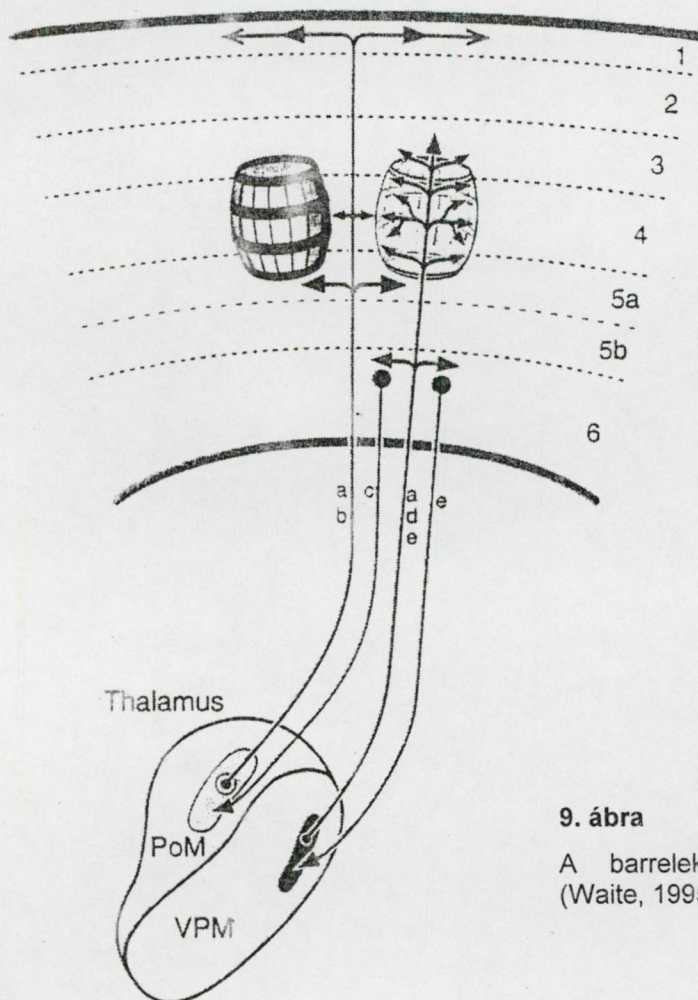
A: A vibrissa-cortex pálya sematikus (Kossut, 1992).

B: A neuraxis egyes szintjein látható szomatotopia sematikus ábrája (Killackey *et al.*, 1995).

A thalamusban, a szintén szomatotopikusan rendezett ún. *barreloidok*ban a pálya átkapcsol harmadik neuronjára (Herkenham, 1980; Jensen and Killackey, 1987). A thalamikus sejtek receptív mezője kicsi, 80%-uk egyetlen szőr



ingerlésére reagál. Az ingerhez gyorsan adaptálódnak, s csak kis hányaduk érzékeny az ingerlés irányára (Ito, 1988). E thalamocorticalis összeköttetést biztosító sejtek axonjai a VPM-ből indulva a barrel fielden, a PMBSF nagy barreljeinek falában végződnek, a kéreg negyedik rétegében, míg a PO-ból származó kérgi bemenet elsősorban a barrelek közötti septumokat innerválja (Lu and Lin, 1993). A párhuzamos információfeldolgozás e két komponense a kéreg thalamocorticalis afferentációja szempontjából komplementer, közösen ellátják a barrelek, ill. barrelek közötti kérgi területek szinte minden rétegét.



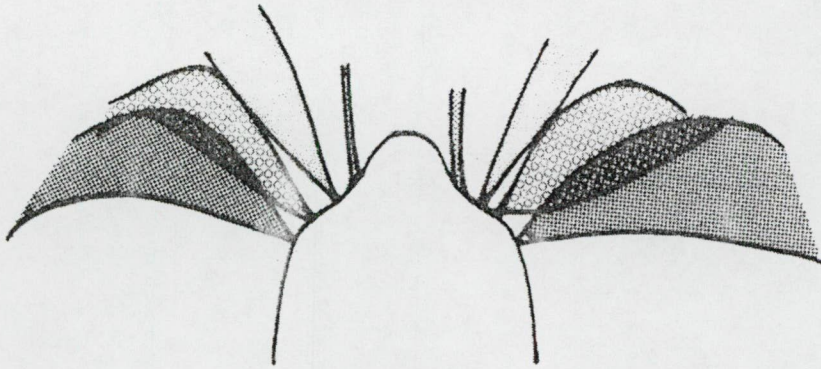
9. ábra

A barrelek thalamicus összeköttetései (Waite, 1995).



## A vibrisszák működése

A vibrisszális rendszer fontos szerepet játszik a tapintási diszkriminációban (Guic-Robles *et al.*, 1989; Carvell and Simons, 1990; Brecht *et al.*, 1997), mélységérzékelésben (Schiffman *et al.*, 1970) és az útvesztőbeli tanulásban (Alessandri *et al.*, 1994). Működését viselkedési tesztekben videó-felvételeken alapuló mozgásanalízis segítségével értékelik (Carvell and Simons, 1990, 1995).



**10. ábra**

A vibrisszák sematikus képe, jelölve mozgásterjedelmüket (Carvell and Simons, 1990).

E kísérletekben az állatoknak olyan érdes felszíneket kellett megkülönböztetni, melyek bordázatának mérete mindössze 60  $\mu\text{m}$  különbséget mutatott. E vizsgálatok alapján ismert, hogy a patkányok ilyen mértékű textúrabeli eltérést biztonsággal felismernek. Megfigyelték azt, hogy a felszín letapogatása során a szinusz-szőrök oldala folyamatosan érintkezésben van a felülettel, s azon oda-vissza irányú simító mozdulatokat tesznek 8 Hz körüli frekvenciával, kihasználva azt, hogy pontosabb a megkülönböztető tapintás, ha az érző apparátus elmozdul a letapogatandó felületen. Újabb eredmények szerint nem csupán feltűnő méretbeli különbségük alapján, hanem funkcionálisan is

megkülönböztethető egy rostralis microvibrissalis és egy caudalis macrovibrissalis rendszer (Brecht *et al.*, 1997). Ennek értelmében a kisebb, finomabb szőrszálakból álló, rostralis rendszer a tárgyak finom letapogatását végzi, míg a nagyobb, caudalis szőrszálak a spatialis orientációban játszanak szerepet, mint távolság-dekóderek (10. ábra).

Mindehhez természetesen a vibrisszáknak kifinomult mozgató rendszerre van szüksége. Az egyes szőrszálak motoros beidegzésüket a nervus facialisból (n. VII.) kapják, melynek agytörzsi magva az elsődleges motoros kéreg (M1) irányítása alatt áll (Arvidsson and Johansson, 1988). Az M1 cytoarchitectonikailag két részre tagolható: egy medialis (AGm), illetve egy lateralis (AGl) agranularis területre (3. ábra) (Donoghue and Wise, 1982). A lateralis régió vastag V. réteggel bír és erősen festődő, nagy piramissejteket tartalmaz. Ingerlésével a test körülírt részein mozgás váltható ki. A magasabbrendű emlősök elsődleges motoros kérgével feleltethető meg, szemben az említett tulajdonságokat nem mutató medialis agranularis régióval, melyet másodlagos motoros areának tartunk. A vibrisszális motoros kéreg tehát az elsődleges szomatoszenzoros kéregtől anteromedialisán helyezkedik el, a lateralis agranularis zóna közepén, az egyéb testrészek motoros reprezentációs területe által övezve (Sanes *et al.*, 1988). A vibrisszális motoros kéreg közvetlen összeköttetésben van az elsődleges és másodlagos szomatoszenzoros kéreggel (Donoghue and Parham, 1983; Miyashita *et al.*, 1994). Az AGl egyaránt kap információt a granularis és a dysgranularis barrel kérgi régiókból. Reciprok összeköttetése van mindkét oldali thalamikus VL és az azonos oldali PO magokkal. Tehát szenzoros információ egyrészt a thalamuson keresztül, másrészt a cortico-corticalis összeköttetései révén is elérhető az elsődleges motoros kérget. Valószínűleg az M1-en



szomatoszenzoros ingerlésre megjelenő válaszok jelentős részben cortico-corticalis eredetűek, ui. SI lézióját követően intenzitásuk harmadára csökken (Asanuma *et al.*, 1979). A szomatoszenzoros kéreg intracorticalis microstimulációjával bizonyították a kérgi területek közvetlen szinaptikus összeköttetését (Kaneko *et al.*, 1994). A vibrisszális motoros kéreg közvetett kapcsolatban van a bajusz-szőrök mozgásáért felelős nucleus facialisszal (nucl. VII.). A motoros kéreg efferensei az ipsilateralis colliculus superiorba, a contralateralis nucleus spinalis nervi trigeminibe, ill. a nucl. VII. körüli formatio reticularisba haladnak (Miyashita *et al.*, 1994). Ezen struktúrák pedig innerválják a nucl. VII-t (Travers and Norgren, 1983).

A vibrisszális apparátus tehát a szenzoros és motoros működések kifinomult, megbonthatatlan egységét képezi.

### **Az idegi plaszticitás morfológiai vonatkozásai**

Az utóbbi harminc évben a neurobiológia egyik legintenzívebben kutatott területe az idegrendszer adaptív képessége, illetve ennek mechanizmusai. Az érző, mozgató és magasabb rendű idegi működéseket különböző jellegű kihívások készíthetik alkalmazkodásra. Sérülhet maga az agy, vagy a perifériás idegek, a receptorok kiiktatásával a szenzoros rendszer elveszítheti inputját, a mozgásszervrendszer sérülése a motoros működés efferens szárát érinti, de a környezet változásai – ingerekben gazdagabb vagy szegényebb volta -, avagy viselkedésszintű változások, tanulási feladatok is próbára tehetik alkalmazkodóképességét. Ezek alapján, illetve az egyedfejlődés különböző stádiumai, az eltérő megközelítési módok és a tapasztalt változások különböző szintjei (molekuláris, celluláris, anatómiai, fiziológiai vagy viselkedésbeni) szerint a

változások gazdag repertoárját ismertük meg. Az idegrendszer plaszticitásának fogalma mindezen folyamatokat magába foglaló, adaptív változásokra való képességre utal.

A legkorábbi plasztikus változásokra vonatkozó megfigyeléseket a látórendszer vonatkozásában tették vizuális depriváció viselkedési (Hebb, 1937), biokémiai (Brattgard, 1952), morfológiai (Cook *et al.*, 1951; Chow *et al.*, 1957; Weiskrantz, 1958; Valverde, 1967) és élettani (Wiesel and Hubel, 1963a, b, 1965) következményeiről. Ezen korai eredményeket több nagy tanulmány foglalja össze (Chow, 1973; Riesen, 1975). Azonban fentebb ismertetett morfológiai és élettani tulajdonságainak köszönhetően a PMBSF az idegrendszer plaszticitásának kutatásában hamar a legkedveltebb vizsgálati objektum lett. Röviddel Van der Loos és Woolsey (1973) úttörő kísérlete után további munkák láttak napvilágot annak bizonyítására, hogy a vibrissza folliculusok kiirtása, vagy a nervus trigeminus szenzoros axonjainak sérülése korai postnatalis időszakban az SSI megjósolható anatómiai változásait eredményezi. Irregularis barrel mintázatot, óriás barreleket, a deprivált barrelek szabálytalan alakú, szalagra emlékeztető fúzióját és helyenként azok hiányát okozta az első postnatalis napon (P0) történt folliculus lézió, míg hasonló jellegű változás nem következik be, ha a deprivációt P5 végezzük (Weller and Johnson, 1975). Megemlítendő az a korai felismerés, miszerint a morfológiai változás kevésbé súlyos, ugyanakkor sokkal változatosabban alakul abban az esetben, ha nem vibrissza sort, hanem ívet (tehát minden sor azonos sorszámú tagját) távolítják el (Killackey and Belford, 1980). Ez összeegyeztethető azzal az újabb keletű felvetéssel, miszerint a vibrisszák funkcionális szegregációt mutatnának, azaz egy rostralis szőr (ill. annak eltávolítása) nem egyenértékű egy caudalis szőrrel. Az egyedfejlődés minél

korábbi pontján történik a beavatkozás, annál kifejezettebb a morfológiai változás. Az ún. szenzitív időszak vége, tehát az utolsó időpont, amikor ilyen jellegű adaptáció még a neuraxis egyes állomásain kiváltható, az élet harmadik napja (P2) rágcsálók esetében (Belford and Killackey, 1980). Macskában a vizuális deprivációval egytől három hónapos korig váltható ki morfológiai változás (Hubel and Wiesel, 1970). Tehát a beavatkozásra ekkor legérzékenyebb az idegrendszer, ugyanakkor regenerációs hajlama is ekkor a legkifejezettebb, egyszóval ekkor a legplasztikusabb. A kritikus periódusra vonatkozó eltérő adatok oka valószínűleg a fajok különbözőségében (különböző törzspejlődési szintjében), az eltérő szenzoros modalitásokban, illetve az adott modalitásnak a faj szempontjából tekintett eltérő jelentőségében keresendő.

A tapasztalt változások értelmezését segítheti annak ismerete, hogy nem csupán az agykérgen, hanem a felszálló pálya egyes állomásain is megfigyelhető hasonló átrendeződés. Így, a thalamocorticalis rostoknak az intakt egyedre jellemző elkülönülő, a perifériás receptorok elrendeződését tükröző, nyalábos szerveződése szintén felbomlik és a kötegek sávokká olvadnak össze, melyeknek innervációs területe kisebb, mint a barrelek kiterjedése lenne (Killackey *et al.*, 1976). Az átszerveződött thalamocorticalis kapcsolatrendszerre jellemző továbbá, hogy projekció nélkül hagy egy zónát a deprivált, ill. az intakt barreleknek megfelelő területek között. A vibrissza/folliculus eltávolítás kérgi reprezentáció szintjén tapasztalható következményeinek létrejöttében tehát a thalamocorticalis rostok szerepe jelentős, csakúgy, mint a normális corticalis cytoarchitectura kiépülésében.

## Az idegi plaszticitás fiziológiai vonatkozásai

Elektrofiziológiai vizsgálatok alapján tudjuk, hogy a *neonatalis* folliculus lézió a barrel kérget alkotó sejtek receptív mezejének megnövekedését okozza, azaz ezek a sejtek távolabbi szőrszálak felől is ingerelhetőek lesznek, sőt, válaszolnak a nagy szinusz-szőrök között elhelyezkedő pofaszőrzet ingerlésére is (Killackey *et al.*, 1978). Ugyanekkor e területek között számos, ún. *silent* pontot találtak, ahol semmilyen ingerrel nem tudtak választ kiváltani. Ide kívánczik, hogy az ontogenezis korai stádiumában az egyes barrelkérgi sejtekhez rendelhető receptív mező sokkal nagyobb, mint felnőtt állatban. 7 napos korig a legkisebb receptív mező is 6 vibrisszából áll patkányban, s több sejtet találtak, mely az összes szőr felől ingerelhető. Ekkorra morfológiai értelemben már túl vagyunk a szenzitív időszakon és a barrelek elérték a felnőttkorra jellemző megjelenési formájukat, azonban a kérgi neuronhálózatok, azon belül is a gátló GABAerg rendszer ultrastruktúráisan még fejletlen, szerepe kevésbé érvényesül. Fejlődésével párhuzamosan az egyes sejtek receptív mezeje olyan mértékben szűkül, ami a taktilis információ feldolgozása szempontjából az állat számára optimális. A depriváció okozta receptív mező változások valószínűleg azokat a mechanizmusokat hívják életre, melyeket az egyedfejlődés során ez a rendszer megőrzött és adaptációs képességének alapjául szolgál a későbbiekben. Kísérletes bizonyítékát szolgáltatotta ennek a feltevésnek az, hogy születéstől kezdve vibrisszáisan deprivált patkányokban csökkent számú GABAerg szinapszist találtak a barrel kéreg IV. rétegében (Micheva and Beaulieu, 1995a, b). Ezzel összhangban csökkent muscimol kötést és súlyos cytoarchitectonikai malformációkat észleltek (Skangiel-Kramska *et al.*, 1994).

Fiatal, adolescens állatokban a bajuszszőrök egy részének lenyírását követően a meghagyott vibrisszák ingerlésével kiváltott válaszok potenciálódnak, míg a levágott szőrszálak ingerlésével kiváltható válaszok depressziója következik be (Glazewski *et al.*, 1998). Különösen kifejezett ez a válaszcsökkenés a megőrzött vibrisszákat reprezentáló barrelek szomszédságában elhelyezkedő sejteken. A válaszok depresszióját nagyobbban találták az adott barrelben abban az esetben, ha csak ezen egy szőrszálat vágták le, míg az összes szőr lenyírása kisebb mértékű válasz csökkenést eredményezett ugyanebben a barrelben. Mindezekből valószínűsíthető, hogy a meghagyott input aktívan down-regulálja a deprivált vibrisszák barreljeinek válaszait. Tehát adolescens korban az aktivitás kiiktatása depresszív hatású, de ez a hatás kifejezettebb, ha marad funkcionáló input is. Lévén, hogy sem az agytörzsi trigeminalis magvakban, sem a thalamusban nem tapasztaltak hasonló változásokat, e depresszív hatást kérgi eredetűnek tartjuk. Erre utal az is, hogy legkifejezettebben a II-III-IV réteg közepes (9-14 ms) latenciával válaszoló sejtjei érintettek. Közelebről megvizsgálva e jelenséget kiderült, hogy e válasz-csökkenés csak abban az esetben következik be, ha a depriváció 3 hónapos kor előtt történik (Glazewski, 1998), tehát e – valószínűleg gátló mechanizmusok átrendeződését involváló - esemény kritikus periódussal jellemezhető. Ugyanez nem mondható el a megőrzött vibrisszákat reprezentáló barrelek sejtjeire jellemző válasznövekedésről, ui. ez akkor is bekövetkezik, ha a beavatkozást felnőtt állaton végezzük. E válasz-potenciáció tehát, jelenlegi ismereteink szerint, nem rendelkezik kritikus periódussal. Valószínű tehát, hogy e két jelenség, melyeknek megjelenése időben is elkülönül (a szupresszió egy héttel hamarabb kialakul), különböző mechanizmusokon alapul és szerepük a corticalis inhibitorikus rendszerek fejlettségével párhuzamosan

változik.

Felnőttkori infraorbitalis ideg (ION) átvágást követően az ipsilateralis trigeminalis ganglionban sejtszám csökkenés következik be (Aldskogius and Arvidsson, 1978), valamint a már említett szomatotopikus organizáció fölbomlik. A ganglion sejtjeinek agytörzsi terminálisai nagyobb területre terjednek ki és diffúz eloszlást mutatnak ION transectio után. Ezt az átrendeződést a regenerálódott ION pontatlan perifériás visszanövekedésével magyarázták. E szerint egy folliculus innervációja a regeneráció után több korábbi follicularis ideg perifériás *sproutingja* révén valósul meg, ezzel centrálisan nagyobb területre kiterjedő projekciót eredményezve (Arvidsson and Johansson, 1988). Az agytörzsi trigeminalis magvakban szintén ION átvágás hatására bekövetkező transganglionalis degenerációról számoltak be (Grant and Arvidsson, 1975). A nucleus principalis kaináttal végzett lézióját követően pedig a thalamus VPM sejtek receptív mezejének megnövekedését tapasztalták (Rhoades *et al.*, 1987). Az addig jellemzően csupán egy szőrszál elhajlításával ingerelhető sejtek RF-je átlagosan hat vibrisszára terjedt ki az agytörzsi léziót követően.

Felnőttkori folliculus irtás következtében azt tapasztalták, hogy csökkent a citokróm-oxidáz jelölődés (Wong-Riley and Welt, 1980), és átmenetileg csökkent a muscimol kötés (Skangiel-Kramska *et al.*, 1994). A deprivált barrelekben (tehát a IV. rétegben) és a szomszédos, intakt szőrökhöz tartozó kérgi columnák supragranularis rétegeiben a glutaminsav-dekarboxiláz (GAD) immunreaktivitás csökken (Welker *et al.*, 1989b). Hasonló változás nem figyelhető meg neonatalis deprivációt követően (Kossut *et al.*, 1991), sőt neonatalis depriváción átesett állatokban akkor sem tapasztalható GAD immunreaktivitás-csökkenés felnőtt korban elvégzett bajusznyírást követően, ha vibrissza rendszerük előtte már

normális méretűre növekedhetett. Ebből arra következtethetünk, hogy ezen adaptív képesség kialakulását megakadályozza a neonatalis depriváció. Felnőttkori bajusznírással - ami kíméletesebb beavatkozás - után ugyanazon változásokat találtak, mint folliculus irtást követően, tehát csökkent citokróm-oxidáz jelölődést (Land and Simons, 1985), csökkent muscimol kötést (Fuchs and Salazar, 1998), csökkent GAD immunreaktivitást (Akhtar and Land, 1991), illetve az energiaháztartás enzimeinek alacsonyabb szintjét (Dietrich *et al.*, 1982). Részleges felnőttkori vibrissectomia hatására magasabb dendrittüske sűrűséget és fokozott axon elongációt találtak a megőrzött szőröknek megfelelő barrelekben (Kossut, 1998). Mások az érintetlen bemenettel megtartott barrelek funkcionális reprezentációjának kiterjedését, míg sejtszinten a CRE (*cAMP-response element*) -mediálta génexpresszió fokozódását tapasztalták (Dietrich *et al.*, 1982). A deprivált barrelekben azonban csökkent dendrittüske motilitás volt látható (Lendvai *et al.*, 2000).

A plaszticitás sejtszintű elektrofiziológiai megközelítésének bevált protokollja az ún. „bajusz-párosító paradigma” (*whisker pairing paradigm*) (Diamond *et al.*, 1993). E vizsgálatokban az állat bajuszpárnáján két szinusz-szört hagynak meg, az összes többi olyan rövidre nyírják, hogy a taktilis funkciókban ne tudjanak részt venni. Bizonyos idő elteltével az egyik megőrzött szőr kérgi reprezentációján, tehát a neki megfelelő barrelben regisztrálnak egysejt-aktivitást a hozzá tartozó, ill. környező (a másik megőrzött, valamint a levágott, de ingerelhető hosszúságú) bajusz-szőrök ingerlésével. Azt találták, hogy a PW, tehát a receptív mező centrumában elhelyezkedő megőrzött vibrissza ingerlésére a barrel sejtjeinek válasza 39%-kal növekedett. Ezzel párhuzamosan viszont a szomszédos, a RF periferiájára eső megőrzött (*paired*) vibrissza által kiváltott

válasz 85-100%-kal növekedett meg a korábban, párosítás nélkül általa kiváltott válaszhoz képest. A szomszédos, de lenyírt (*non-paired*) szőrökre a válasz 9-42%-kal csökkent. Tehát a szenzoros aktivitás mintázatának rövid ideig (itt 64-66 óráig) tartó megváltoztatása a kérgi sejtek RF-konfigurációjának jelentős változását okozza felnőtt állatban. További vizsgálatok alapján arra is fény derült, hogy a 7-10 napos „bajusz-párosítás” eredményeként e változások elsősorban a válaszok későbbi (10-100 ms-nál jelentkező) komponenseit érintik (Armstrong-James *et al.*, 1994). Ugyanez a beavatkozás 30 nap elteltével már a korábbi (5-10 ms-os) komponensek változását is maga után vonja, mégpedig a RF centrumában elhelyezkedő PW ingerlésére a válasz korai elemei kifejezettebbé válnak, míg a RF perifériáján levő, másik megőrzött szőr ingerlésekor megjelennek, holott a párosítás előtt e szőr ingerlésével ilyen korai válasz e barrelből nem volt kiváltható. A szerzők ebből arra következtettek, hogy a korábban bekövetkező, későbbi komponenseket érintő változások mögött az intracorticalis szinaptikus áttevődés módosulásai állhatnak, a később bekövetkező, korai komponensekre jellemző változásokat pedig a thalamocorticalis szinaptikus hatékonyság növekedése okozhatja.

A deprivációval ellenkező előjelű beavatkozások, tehát a szenzoros tapasztalat fokozásának hatása a központi idegrendszerre szintén évtizedek óta érdekli a kutatókat. A kérdést elsőként úgy fogalmazták meg, hogy az ingerekben gazdagabb környezet hogyan befolyásolja az agykéreg morfológiáját (Diamond *et al.*, 1966). Eredményeik szerint a cortex vastagsága és a gliasejtek száma nő ilyen körülmények között. Az elszegényített környezet viszont a szinapszisok számának 15%-os növekedését okozta az occipitalis kéregben az ingergazdag környezetben nevelkedett állatokéhoz képest (Diamond *et al.*, 1975). Ismert továbbá, hogy



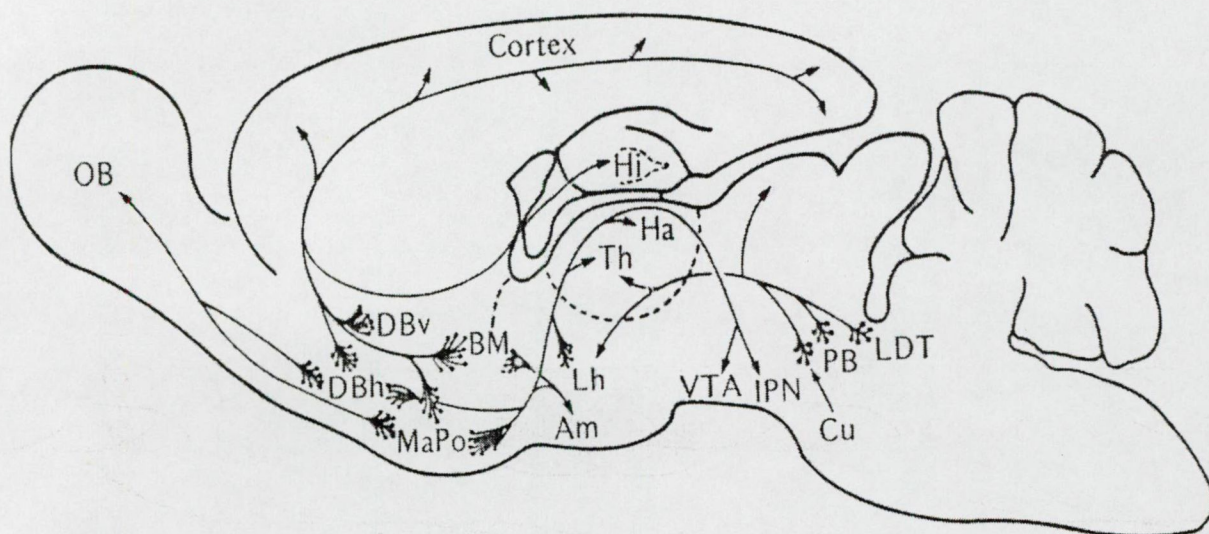
felelő állatokon néhány szinusz-ször napokon keresztül tartó passzív ingerlése átmeneti GAD immunreaktivitás növekedést okoz a megfelelő barrekben (Welker *et al.*, 1989a). Ugyanakkor a sejtek metabolikus aktivitásának vizsgálata során a passzívan ingerelt és ezzel szomszédos barrekben csökkent 2-deoxiglükóz (2-DG) felvételt tapasztaltak (Welker *et al.*, 1992), ami összhangban van a gátlás szintjének fokozódásával.

A barrel kéreg adaptív reakciói akár a vibrissális rendszer csökkent, akár annak fokozott ingerlésére bizonyos neurotranszmitter rendszerek épségéhez kötöttek. Nem következnek be az ismertetett változások az NMDA receptor antagonist D-AP5 applikációjának esetén (Rema *et al.*, 1998). Hasonlóképpen, a bajusz-párosítással indukált plasztikus változások elmaradnak nucleus basalis magnocellularis Meynerti lézióját, tehát a cortex kolinerg deplécióját követően (Baskerville *et al.*, 1997).

## **A kolinerg rendszer**

A központi idegrendszer acetilkolint (ACh) szintetizáló sejtjei lehetnek ún. lokális neuronok, melyek sejttestje és nyúlványai egy morfológiailag elkülönülő struktúrán belül találhatóak meg, vagy projekciós neuronok, melyek egyes régiókat kapcsolnak össze (Woolf, 1991). Az utóbbiak indulhatnak a tegmentum területéről a thalamus felé ascendálva, vagy a formatio reticularis, az agyidegek magvai, illetve kisagyi mélymagvak felé, leszálló rostokként. Az agykéreg szempontjából azonban a bazális előagyi kolinerg rendszer az, mely kitüntetett jelentőségű, ui. ez adja a kéreg kolinerg innervációjának legnagyobb részét (Fibiger, 1982a). A nucleus basalis magnocellularis Meynertiben (NBM) található e neuronok sejttestjei és az elsődleges szomatoszenzoros kérgen, a barrek falában

végződnek (Lysakowski *et al.*, 1989). Az acetilkolin a kérgi sejteken nem egyértelműen excitatorikus vagy inhibitorikus hatású, így neuromodulátornak tartjuk (Mrzljak *et al.*, 1993).



**11. ábra**

Az előagy kolinerg innervációja (Fibiger, 1982).

Am	amygdala
BM	nucleus basalis magnocellularis
Cu	nucleus cuneiformis
DBh	Broca-féle diagonalis köteg, horizontális rész
DBv	Broca-féle diagonalis köteg, verticalis rész
Ha	habenula
Hi	hippocampus
IPN	nucleus interpeduncularis
Lh	lateralis hypothalamus
LDT	nucleus tegmentalis, laterodorsalis rész
MaPO	nucleus preopticus magnocellularis
OB	bulbus olfactorius
PB	nucleus parabrachialis
Th	thalamus
VTA	ventralis tegmentalis area

A NBM lézióját követően az azonos oldali elsődleges szomatoszenzoros kéreg barreljeiben a sejtek csökkent kiváltott aktivitását tapasztaljuk (Bogdanovic *et al.*, 1993). A kéregben acetilkolin felszabadulást vált ki a NBM ingerlése

(Kurosawa *et al.*, 1989; Rasmusson, 1993). Iontoforetikus ACh applikáció a vizsgált sejtek 36.9%-ban excitációt okozott (Lamour *et al.*, 1988). Ezek a sejtek általában az Vb and VIb rétegekben foglaltak helyet. Az ACh-nal indukált sejtszintű változások mértéke a sejt laminális pozíciójának függvényében alakultak. A leggyengébb hatást a II/III rétegekben tapasztalták, míg a legerősebbet az Vb rétegben. Receptív mező módosulást a sejtek 34.2%-ában figyeltek meg, az affrens ingerlésre leggyakrabban fokozott választ indukált az ACh, jellemző módon a IV. és V. rétegekben.

### **A kolinerg rendszer szerepe a plaszticitásban**

Az acetilkolin szerepe az idegrendszer plasztikus változásaiban az Alzheimer-kór kolinerg hipotézisének kísérletes vizsgálata során vált nyilvánvalóvá, amikor a NBM lézióját követően kivitelezhetetlennek találták a labirintus tanulását (Connor *et al.*, 1992). Fény derült arra is, hogy fontos szabályozó szerepe van az asszociatív memória működésében (Hasselmo *et al.*, 1992). Szintén viselkedési tesztekben a szenzoros diszkriminációt érintettnek találták a NBM irtott állatok esetében (Jacobs and Juliano, 1995). Receptor autoradiográfiai vizsgálatok alapján a muszkarinos acetilkolin receptor plasztikus változásokkal szinkron módosuló kérgi megoszlását és expresszióját tapasztalták (Liu *et al.*, 1994). Atropin iontoforézis következtében nem tapasztalhatók a bajusz-párosítás paradigma kiváltotta plasztikus változások (Delacour *et al.*, 1990), ami szintén alátámasztja azt, hogy az ACh aktív szerepet tölt be a kérgi adaptív változásokban. A barrel kéreg vonatkozásában megfigyelték továbbá, hogy a nervus infraorbitalis neonatalis átvágása a thalamocorticalis rostok acetilkolin-észteráz (AChE) expressziójának csökkenését vonja maga után (Chiaia *et al.*,

1995). A NBM léziója intraventricularisan adott 192 IgG-saporinnal, szintén a *whisker-pairing* paradigmában igazolta, hogy a szomatoszenzoros kéreg aktivitásfüggő plaszticitásához az intakt kolinerg innerváció nélkülözhetetlen (Baskerville *et al.*, 1997). Legújabb megfigyelések felvetették az acetilkolin szerepét az aktivitásfüggő receptív mező reorganizációban (Ego-Stengel *et al.*, 2001) a barrel fielden. A neuromodulátorok kérgi adaptív változásokban betöltött szerepe ma a plaszticitás-kutatás fókuszában van (Gu, 2002), de hatásmechanizmusuk még rejtély.

## CÉLKITŰZÉSEK

Az ismertetett irodalmi előzmények tükrében a következőket tűztük ki vizsgálataink céljaként:

1. Első kísérletsorozatunkban arra kerestük a választ, hogy miként reagál a rágcslók elsődleges szomatoszenzoros kérge a perifériáról érkező input kiesésére. A nervus infraorbitalist roncsoltuk és vizsgáltuk a kérgi topográfia átrendeződésének dinamikáját, azaz az elsődleges szomatoszenzoros kéreg reprezentációs plaszticitását. Ennek keretein belül azt figyeltük, hogyan változik a denerváció által érintett és a vele szomszédos kérgi területek térbeli viszonya, s a folyamatot egészen addig követtük időben, míg a roncsolt ideg funkcionálisan regenerálódott. Választ kerestünk arra a kérdésre, hogy tükröződik-e a szomatoszenzoros bemenet kiesése az érintett kérgi terület szomatotopikus elrendeződésében. Amennyiben tükröződik, akkor a megváltozott állapot mennyi ideig detektálható és mértéke változik-e a sérült ideg regenerációja során. Ennek érdekében a bajusz-, ill. lábingerléssel kiváltott válaszok meglétét vagy hiányát vizsgáltuk az egymástól 300-500  $\mu\text{m}$  távolságra levő mérési pontokon. A kísérleteket patkányokon végeztük, s a bajuszszőröket innerváló infraorbitalis ideg roncsolását követően az elsődleges szomatoszenzoros kéreg bajusz, ill. mellső láb reprezentációjáért felelős régióinak kiterjedését térképeztük, különös tekintettel a közöttük húzódó határvonal elhelyezkedésére. E méréseket szimultán végeztük a kéreg felszínén és intracorticalisan. Az egyes állatokat 3, 7, 8, 10, 11, 12, 13, 18 és 60 nappal az ideg roncsolása után vizsgáltuk.

2. Második kísérletsorozatunkban finomabb beavatkozás hatására bekövetkező plasztikus változásokat próbáltunk detektálni. Ennek érdekében a vibrisszális rendszert fokozott igénybevételnek tettük ki, majd ezt követően a bajuszszőrök lenyírásával, intakt idegrendszer mellett, funkciójában gátoltuk. E beavatkozások hatását vizsgáltuk a szomatoszenzoros kérgi kiváltott potenciálokra. Arra voltunk kíváncsiak, hogy ezen fiziológiás, ill. ahhoz közeli beavatkozások következményei detektálhatóak-e minimálisan invazív elektrofiziológiai technikával, s ha igen, akkor e változások milyen jellegűek. Ennek érdekében egerek szomatoszenzoros és motoros cortexe fölött regisztráltunk kiváltott aktivitást epicranialisan, azaz a koponyacsontra helyezett elektródákkal. Először naiv állatokon, másodszor három hétig tartó radiális labirintusban történt fokozott vibrissza használat után. Ugyanezekén az állatokon a harmadik elektrofiziológiai kísérletet hetekig tartó bajusznyírást követően ismételtük meg. Következtetéseinket a kiváltott válaszok különböző paramétereire alapján vontuk le. Vizsgáltuk a latenciákat, az amplitúdókat, a válaszkomplexumok szélességét, a szenzoros és motoros *peakek* különbségeit és időbeli viszonyait.

3. Harmadrészt, a fenti változások hátterében levő mechanizmusokat próbáltuk megközelíteni farmakológiai módszerekkel. Ezt kolinerg farmakonok intracorticalis nyomás-mikroinjekciójával végeztük, és - az előzőekkel azonos módon - a vibrisszák természetes ingerlése (elhajlítása) mellett az elsődleges szomatoszenzoros kéreg sejteinek aktivitását regisztráltuk extracellulárisan. Kérdésünk az volt, hogy milyen módon befolyásolják a kolinerg farmakonok a barrel kérgi sejtek kiváltott aktivitását. Vizsgáltuk a *multi-unit* válaszok egyes, jellemző latenciájú komponenseinek változását, különböző stimulus paramétereket alkalmazva.

## MÓDSZEREK ÉS ANYAGOK

Az első ismertetendő kísérletsorozatot patkányokon ( $n=27$ ) végeztük, melynek során a vibrisszákat innerváló infraorbitalis ideg felnőttkori roncsolását követően a denervált és a szomszédos testrészek szomatoszenzoros kérgi reprezentációját térképeztük. A kontroll állatokon áloperációt hajtottunk végre, melynek során az ideget nem sértettük, csupán a többi szöveten történt beavatkozás.

A második kísérletsorozatban egerek ( $n=23$ ) szomatoszenzoros és motoros cortexe fölött regisztráltunk kiváltott aktivitást. Az első mérés a szenzoros tapasztalat módosítása előtt történt, a második fokozott szenzoros és motoros igénybevételt követően, míg a harmadik elektrofiziológiai kísérletet szenzoros depriváció előzte meg. A kontroll állatokon ugyanilyen időközökkel, szintén három mérést végeztünk.

A harmadik kísérletsorozat patkányokon ( $n=36$ ) zajlott. Ennek során intracorticalis nyomás mikroinjekcióval juttattunk különböző kolinerg farmakonokat a barrel cortex kiváltott aktivitást mutató sejtjeinek közvetlen közelébe, s ezek hatását vizsgáltuk a neuronok működésére. Kontrollként a farmakon adása előtti válaszokat vettük, valamint fiziológiás sóoldat applikációját alkalmaztuk.

## Az állatok előkészítése

Kísérleteink során 3 hónaposnál idősebb, tehát felnőtt, hím állatokat használtunk. A Sprague-Dawley patkányok 200-350 g-osak, míg az egerek a CFLP törzshöz tartozó, 32-36 g-os állatok voltak. A nemzetközi előírásoknak megfelelően a ketrecekben 2-4 egyedet tartottunk, *ad libitum* folyadékot és szilárd táplálékot biztosítva, 12 órás sötét/világos ciklus mellett, 22 °C-os helyiségben.

A viselkedési tesztek során az aznapi kísérletet megelőzően az állatokat 8 órán keresztül éhezettük, de a vizet nem vontuk meg tőlük. E napokban a testtömeget rendszeresen ellenőriztük. A felesleges stresszt elkerülendő az állatokat a teszt előtt hetekig szoktattuk az emberi kézhez, a kísérletező jelenlétéhez és a megváltozott környezethez.

Az elektrofiziológiai kísérletek előtt az állatokat 4 órán keresztül éhezettük, az altatás alatt veszélyeztető gyomor tartalom-aspiráció elkerülése érdekében. A kérgi térképezésnél ketamin (Ketavet, 50 mg/kg) és xylazin (Rompun, 4 mg/kg) keverékét alkalmaztuk *i.p.* a patkányok altatására. Az egereken végzett kísérleteket pentobarbitál (Nembutal, 60 mg/kg, *i.p.*) altatásban végeztük. A farmakológiai vizsgálatok patkányokon, uretánnal (1.1 g/kg, *i.p.*) történő altatásban folytak. Az alvás kezdetétől rectalis termoszenzor segítségével kontrolláltuk az állatok testhőmérsékletét és infravörös lámpával melegítve tartottuk 37 °C körül.

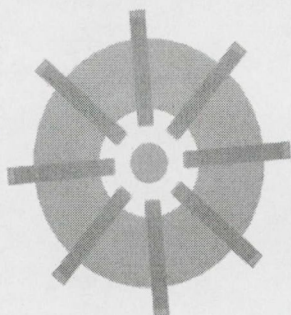
A kísérletek előtt a már alvó állat fején a szőrt lenyírtuk és skalpján a középvonalban hosszanti metszést ejtettünk. A koponya feltárása után a csont felszínét finoman letisztogattuk. Ezt követően az állatok fejét stereotaxiás készülékben (Kopf Instruments) stabilizáltuk. Az egereken végzett elektrofiziológiai kísérletet megelőző operáció ezzel véget is ért, így joggal nevezhetjük azt



minimálisan invazívnak. Patkányokon végzett kérgi térképezés és farmakológiai vizsgálatok előtt azonban craniotomiát kellett végeznünk az ingerléssel átellenes (bal) hemispherium felett. Ehhez fogászati fúró segítségével a bregmától 2 mm anterior – 4 mm posterior, valamint 2.5 mm – 7 mm mediolateralis kiterjedésű terület határain a csontot felfúrtuk, majd leemeltük. Nagyon finom, speciálisan e célra készített tűvel a dura matert is eltávolítottuk. A szabaddá tett kéregfelszínt langyos ásványi olajjal fedtük.

### Viselkedési kísérletek

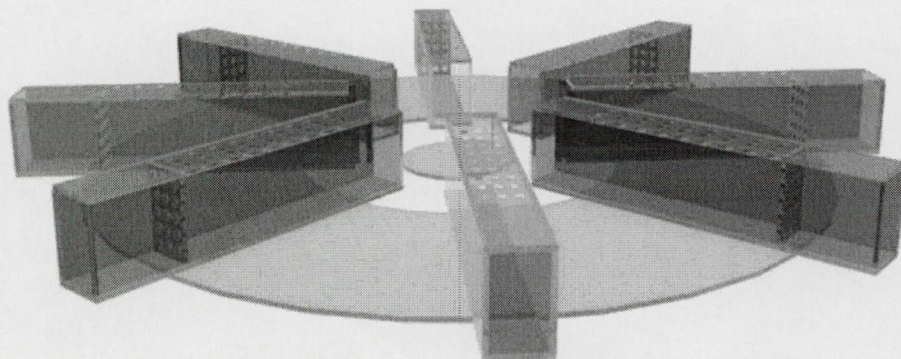
Az állatok természetes biológiai ritmusához igazodva a viselkedési kísérleteket mindig este, ugyanabban az időpontban végeztük, hangszigetelt, sötét szobában. Az állatoknak e tesztek során egy általuk kevésbé ismert, ingergazdag környezetet kellett felderíteni. E célra az ún. *radial maze* (Olton, 1977, 1987), más néven sugaras labirintus módosított változatát alkalmaztuk (12. ábra).



**12. ábra**

A nyolckarú sugaras labirintus.

(Göblös Szabolcs, biológus hallgató számítógépes grafikája.)



A kísérletek ezen elemének célja a vibrisszális szenzoros rendszer fokozott igénybevételének biztosítása volt mintegy három héten keresztül (24 egymást követő napon). Minden nap, minden állat 10 percet tartózkodhatott a labirintusban. Az egymást követő egyedek között a labirintus teljes egészét híg alkoholos oldattal szagtalanítottuk, s szárazra töröltük.

Maga a sugaras labirintus a föld fölött 50 cm magasan rögzített plexi szerkezet. Egy 15 cm átmérőjű központi platformból és 8 darab azonos méretű (6 cm széles, 40 cm hosszú, 10 cm magas) karból áll, melyeket a központi platformtól 6 cm-es rés választ el. Ekkora rés az optimális ahhoz, hogy a kísérlet elején az állatot a középső platformra helyezve, onnan bajuszszőreivel a karok bejáratát le tudja tapogatni, de mellső lábait már tájékozódási célból nem tudja használni. Azonban elegendő lendületet véve a rést át tudja lépni, ha a kar bejáratának letapogatása után úgy dönt. Az egyes karok bejáratát dörzspapírral borítottuk. Mindegyik kar küszöbe azonos érdességű volt, egyet kivéve, melyben az állat táplálékot talált. Hogy a szaginger esetleges szerepét kiküszöböljük, minden karban volt elhelyezve táplálék, de csupán egyetlen egyben (amelyiknek bejárata eltérő érdességű) volt hozzáférhető, a többiben egy plexi ráccsal volt elválasztva a kar szabadon bejárható részétől. Ilyen feltételek mellett az állatok fokozott mértékben vették igénybe vibrisszális apparátusukat annak érdekében, egyrészt, hogy a terepet felderítsék másrészt, hogy a taktilis diszkrimináció alkalmazásával a táplálékhoz mielőbb hozzáférjenek. Az egyes próbálkozásokat infravörös kamera segítségével videoszalagra rögzítettük.

## Szenzoros depriváció, denerváció

Vizsgálataink során nem csupán arra kerestük a választ, hogy milyen következményekkel jár egy szenzoros rendszer fokozott igénybevétele, hanem arra is, hogy mit okoz egy szenzoros modalitás kiiktatása. Ennek tanulmányozása érdekében a vibrisszákat ellátó szenzoros ideget, a nervus infraorbitalist (ION) roncsoltuk, vagy a bajuszpárna szinusz-szőreit lenyírtuk.

Az ION roncsolását (*crush*) felnőtt patkányokon végeztük. Rövid narkózisban (ketamin (Ketavet, 50 mg/kg) és xylazin (Rompun, 4 mg/kg) keverékét alkalmaztuk *i.p.*) az állat jobb arcfelén a szőrt levágtuk a vibrissák és a szem közötti régióban. A legcaudalisabb vibrissza ívvel párhuzamosan ejtett 6-8 mm-es bőrmetszést követően tompán preparáltuk az arcizomzatot addig, míg az infraorbitalis ideg föl nem tűnt az arckoponyán történő kilépése után (7. ábra, B.). Minden ágát láthatóvá tettük, majd nagyon finom csipeszt vezetve alá, a csipesz szárai közé szorítva 30 másodpercig nyomás alatt tartottuk. Így az ideg folytonosságát megőrizve, vérzés nélkül értük el a funkció kiesését. Ezzel a beavatkozással a bajuszpárnát szenzorosan denerváltuk, s így az állatot a jobb oldali bajuszszőrök felől érkező szenzoros ingerektől megfosztottuk, depriváltuk. A sebet penicillin porral beszórva, néhány öltéssel zártuk és az állatokat ébredésükig megfigyelés alatt tartottuk.

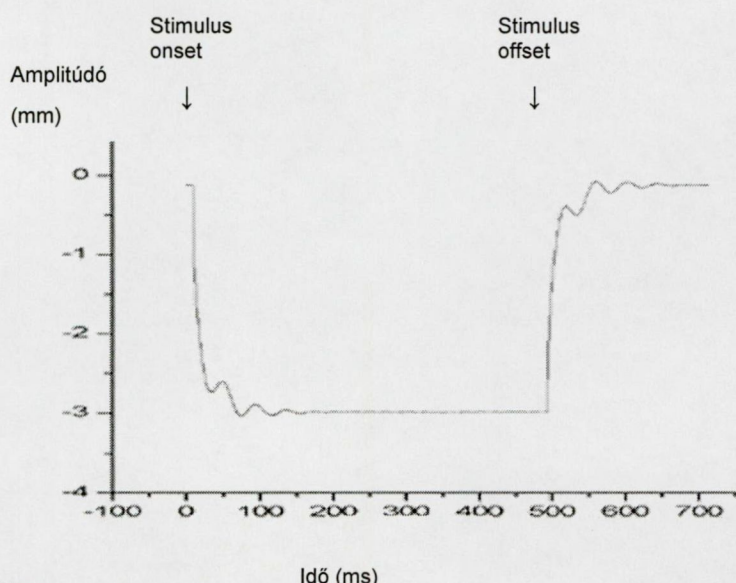
Egerekben az idegi apparátus intakt volta mellett kívántunk elérni szenzoros deprivációt. Ezt a bajuszszőrök három héten keresztül tartó nyírásával valósítottuk meg. Az állatokat étergőzben elbódítottuk és az arc jobb oldalán található hatalmas szinusz-szőröket 3 naponta a közönséges arcszőrzettel azonos hosszúságúra nyírtuk. Ezen beavatkozást követően az állatok másodperceken belül ébredtek, s visszakerültek ketrecekbe.



## Elektrofiziológiai vizsgálatok

Patkányokon végzett kísérleteink során az agykéreg felszínét szabaddá tettük, így lehetőségünk volt kéregfelszíni, ill. intracorticalis mérésekre egyaránt. Ezeket a méréseket az elsődleges szomatoszenzoros kéreg kiváltott aktivitásának feltérképezése céljából, párhuzamosan végeztük.

A válaszokat természetes ingerrel váltottuk ki, az ellenoldali bajusz-szőr(ök), vagy a mellső láb mechanikus ingerlésével. Ennek céljára egy tanszékünkön készült elektromechanikus stimulátor szolgált, mely szabályozható frekvenciával, ingerszélességgel és amplitúdóval hajlította el a kiválasztott szőrszál(ak)at, vagy simította végig a 2-4. lábujjakat a kívánt irányba. Az általunk alkalmazott trapéz (ún. *ramp-and-hold*) inger paraméterei a következők voltak: frekvencia 1 Hz, inger tartama 500 ms, slope (azon időtartam, mialatt a szőrszál nyugalmi helyzetéből szélső helyzetbe kerül) 20-30 ms, amplitúdó 1.2-3 mm (13. ábra). Az ingerlő a szőrszállal az arc bőrétől 1 cm távolságra érintkezett, a kiindulási helyzetben éppen hozzáért.



**13. ábra**

A ramp-and-hold trapezoid inger sémája

Stimulus onset: az a pillanat, amikor az elmozdulás megkezdődik (0 ms)

Stimulus offset: az a pillanat, amikor a visszafelé történő elmozdulás megkezdődik (500 ms)

A cortex felszínén történő kiváltott potenciál regisztrálásra gömb végű ezüst elektródot használtunk, melyet különös óvatossággal, operáló mikroszkóp ellenőrzése mellett helyeztünk a kéregre. Ezzel kerestük meg a bajuszszőrök vagy a lábujjak ingerlésére kapott válasz *punctum maximum*át. Ezt követően e helyen (a makroelektródát nem mozdítva) szúrtuk meg az agykérget az intracorticalis elvezetésre használt mikroelektródával. A mérési pontok egymástól 300-500  $\mu\text{m}$  távolságra voltak. A kísérlet során a kéreg felszínét sematikusan reprezentáló, stereotaxiás koordináták szerinti térképet használtunk, melyen minden mérési pontot jelöltünk. Minden egyes állaton végzett kísérlet részleteit külön térképen tüntettük föl. Harminc, egymás utáni ingerlési (*on-off*) ciklust követő választ átlagoltunk.

Az intracorticalis regisztrálás során extracellulárisan mértünk sejtaktivitást. Olyan üveg mikroelektródával hatoltunk az agykéregbe, melynek külső átmérője 2  $\mu\text{m}$  körül volt, ellenállása 5-10 M $\Omega$ . A kapillárist 2.5 M NaCl oldattal töltöttük fel. A mikroelektródát egy hidraulikus mikromanipulátor (Narishige) segítségével 3-5  $\mu\text{m}$ -es léptékben toltuk előre a kéreg felszínére közel merőlegesen, s 600-800  $\mu\text{m}$  mélységben regisztráltunk kiváltott aktivitást mutató sejteket. A jeleket erősítés és szűrés (50 Hz, 5 kHz) után digitalizáltuk (Digidata 1200, szoftver pClamp6, Axon Instruments) és tároltuk. A válaszok átlagából (térképezésnél 30 átfutásból, farmakológiai vizsgálatnál 2 perc alatt gyűjtött válaszokból) peristimulus-idő hisztogramot (PSTH) generáltunk (térképezésnél bin-szélesség: 1.4 ms, farmakológiai vizsgálatoknál 6.6 ms).

Egéren végzett elektrofiziológiai kísérleteink során elsődleges szempont volt a minimális invazivitás, ugyanis az állatoknak jó állapotban túl kellett élnie a kísérletet, hogy alkalmasak legyenek a kísérlet további fázisaiban való részvételre,

ill. az újbóli altatásra és regisztrálásra. Ennek figyelembevételével az epicranialis megközelítést alkalmaztuk a kiváltott potenciálok rögzítésére (Troncoso *et al.*, 2000). Ennek során a skalp megnyitását követően a csontfelszínt finoman letisztogattuk és nedvesen tartottuk fiziológiás sóoldattal. Gömb végű ezüst elektródáinkat a koponyacsontra helyeztük stereotaxiás lokalizálással, a bajuszingerléshez képest contralateralis féltekén az elsődleges szomatoszenzoros kéreg fölé (bregmától 2.5 mm posterior, 3 mm laterálsan), valamint az elsődleges motoros kéreg fölé (bregmától 1 mm anterior, 1.5 mm laterálsan). Az elektródák csonttal érintkező felszínét jól vezető elektródapasztával vontuk be. A kapott válaszokat átlagolás után a fentebb ismertetett módon dolgoztuk fel. A kísérlet végeztével a koponyacsonttól az elektródapasztát fiziológiás sóoldattal lemostuk, majd a fejbőrt vékony, steril sebvarró fonállal összevarrtuk. Az állatokat ébredésig melegítettük és megfigyelés alatt tartottuk.

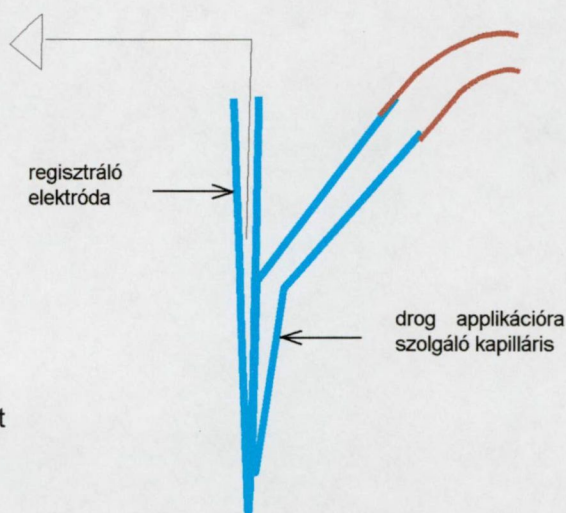
Az elektrofiziológiai kísérletek során kapott jeleket „on” válasznak tartottuk, amennyiben következetesen a stimulus onset utáni kb. 100 ms-on belül (azaz 0-100 ms-ig) következett be, s „off” válaszként jelöljük, ha a stimulus offsettel állt hasonló időbeli relációban (tehát 500-600 ms között jelent meg). Az egérben kapott válaszok egyes csúcsait (*peak*) az irodalmi adatok egységessége híján önkényesen jelöljük *a*-tól *g*-ig terjedő betűjelekkel (20.ábra).

## **Farmakológiai vizsgálatok**

E kísérletek során kolinerg farmakonok (agonisták és antagonisták) hatását kívántuk tesztelni a kiváltott aktivitást mutató elsődleges szomatoszenzoros kérgi neuronok működésére. A szisztémás hatásokat elkerülendő lokálisan próbáltuk applikálni a vizsgálandó anyagokat, a regisztrált neuronok közvetlen



környezetébe. Ennek érdekében a fentebb ismertetett, intracorticalis regisztrálásra alkalmazott, nagy ellenállású üveg mikroelektróda oldalfalához mikroszkóp alatt, fogászati cementtel egy letört végű (így kis ellenállású) üvegkapillárist ragasztottunk úgy, hogy tökéletesen összefekve hegyeik távolsága 30-50  $\mu\text{m}$  körül legyen (14. ábra). A kapilláris végéhez csatlakoztatott fecskendő segítségével, megfelelő nyomást alkalmazva 25-40 pl oldat távozott a tört végen a cortex IV-V. rétegébe. Ezt az optimális nyomást az egyes penetrációk előtt meg kellett határoznunk. Acetil-kolin, acetil-L-karnitin, carbachol, scopolamin és atropin hatását vizsgáltuk  $10^{-4}$ - $10^{-3}$  M koncentrációban, fiziológias sóoldatban feloldva. A regisztrálást az anyag beadása előtt percekkel elkezdtük és azt követően 16-20 percig folytattuk. A kapott válaszokat átlagolást követően a fent ismertetett módon kezeltük.



**14. ábra**

A nyomás mikroinjekció során alkalmazott mikroelektróda-rendszer.

## EREDMÉNYEK

Az értekezésben mintegy hat év alatt végzett munka egy részének eredményei kerülnek tárgyalásra. Az ismertetendő kísérletek mindegyikében felnőtt állaton váltottunk ki kérgi plaszticitást. Az első kísérletsorozatban patkány volt a kísérleti állat, magát a plaszticitást perifériás ideg (ION) roncsolásával váltottuk ki. A kísérlet célja pedig az ún. reprezentációs plaszticitás dinamikájának, az ideg regenerációját követő kérgi történéseknek a tanulmányozása volt.

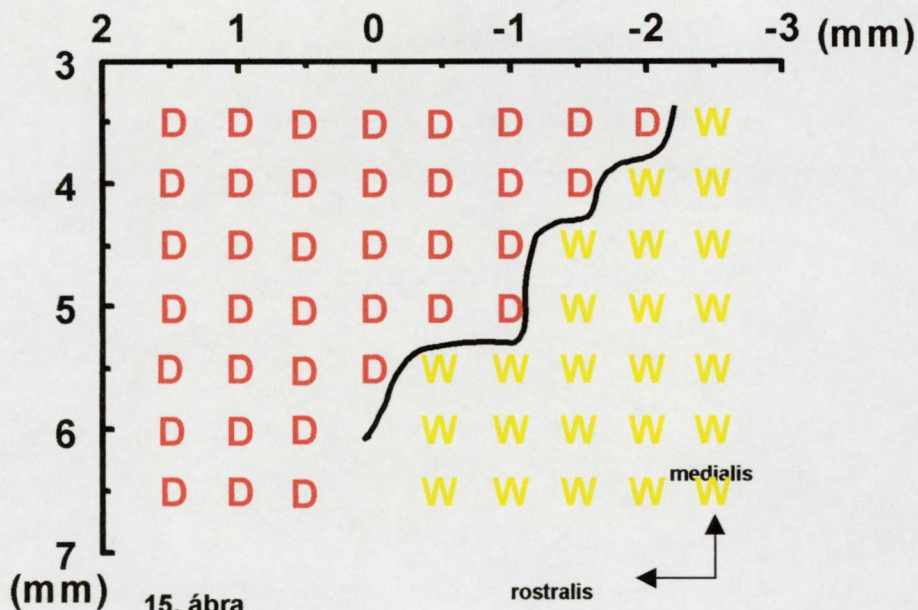
Ezzel szemben a második kísérletsorozatban, melyet egereken végeztünk, a kérgi plaszticitás kiváltása az ION fokozott aktiválásával történt. Itt elsősorban a kiváltott válaszok (a regisztrált jelek) paramétereinek változását vizsgáltuk (válaszkomponensek latenciaváltozása, stb.), tehát a plaszticitást a kiváltott jeleken követtük nyomon. (Ezekben a kísérletekben is vizsgáltuk a reprezentációs plaszticitást, ezek a vizsgálatok azonban még folyamatban vannak, eredményük az értekezésbe így nem került bele.)

A harmadik kísérletsorozatunk látszólag nem kapcsolódik szorosan az előző kettőhöz. Ez azonban csak első megközelítésben tűnhet így. Minden kísérletünk alapja a bajuszszőrök elhajlításával kiváltott szomatoszenzoros kérgi válaszok tanulmányozása volt. Minthogy ezek a válaszok erős irány szelektivitást mutatnak, mi több, az „on” és „off” válaszok tulajdonságai sem teljesen azonosak, kézenfekvő volt annak tanulmányozása, hogy különböző transzmitterek, neuromodulátorok milyen befolyással vannak az „on” és az „off” válaszokra és azok komponenseire. Munkacsoportunk ilyen jellegű kísérleteiből a muszkarinerg kolinerg rendszer vizsgálatát végeztem én, így az alábbiakban, a kísérletek harmadik csoportjában, ezeket az eredményeket ismertetem.



## Kérgi plaszticitás ION roncsolása után

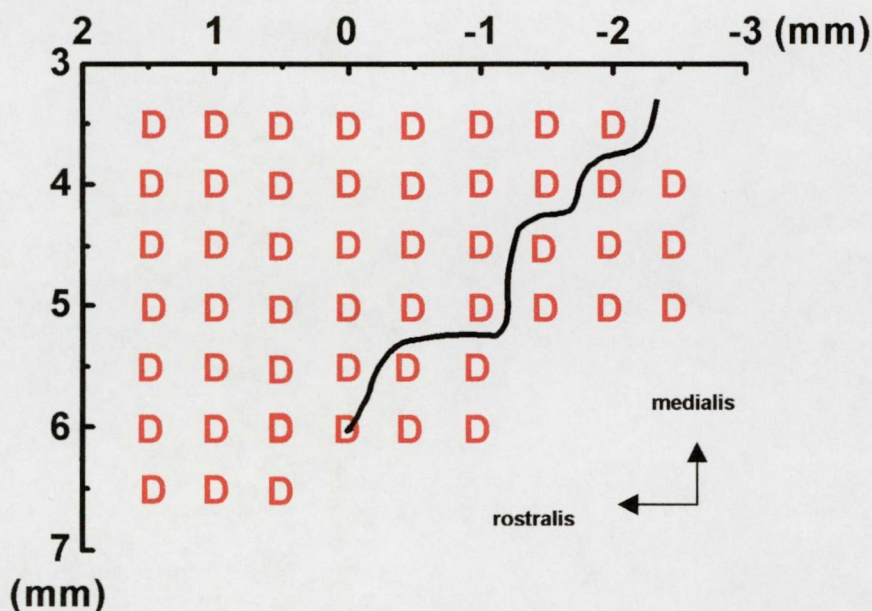
Az első kísérletsorozatban összesen 27 patkányon végeztünk elektrofiziológiai méréseket. 6 állat kontrollként szolgált, melyeken nem roncsoltuk a vibrisszákat ellátó infraorbitalis ideget, csupán álműtétet végeztünk. A beavatkozást követően azonnal, valamint 3, 7, 10, 13, 18 és 60 nappal térképeztük az elsődleges szomatoszenzoros kérgen a contralateralis bajuszszőrök és a contralateralis mellső láb második (D2), harmadik (D3) és negyedik (D4) ujjának ingerlésével kiváltott válaszokat. A barrel kérgen vizsgált sejtek egy adott, azaz a principális vibrissza ingerlésére rövid (15 ms alatti) latenciával, intenzíven (stimulusonként 1-2 akciós potenciállal) válaszoltak. A környező szőrszálak kisebb intenzitással, illetve hosszabb latenciával váltottak ki bennük ingerületet. Ezeken a sejteken a lábujjak ingerlésével nem volt válasz kiváltható, s a kéreg felszínére merőlegesen haladva egy adott penetráció alkalmával mindig csak az egyik bemenet felől lehetett választ nyerni. A barrel kéregtől mediolateralis irányban a válaszokat már a lábujjak ingerlésével lehetett kiváltani. Ezen válaszok latenciája sokkal nagyobb változatosságot mutatott, ugyanis miközben az ingerlő végigsimította a lábujjakat, nem volt pontosan meghatározható, hogy mikor érintkezik a sejt receptív mezejének megfelelő ponttal a kültakarón. Ezért a lábingerlésre adott válaszokat tárgyalva nem nyilatkozunk azok latenciájáról, pusztán meglétéről, vagy hiányáról. A lábingerléssel kiváltott válaszokat mutató sejtek soha nem válaszoltak bajuszszőrök ingerlésére és nem estek azokkal azonos penetrációs oszlopba. Mivel vizsgálatunk elsősorban a barrel field és a mellső láb reprezentációs területe közötti határvonal lokalizációjára fókuszált, ezen a területen sűrűbben helyeztük el mérési pontjainkat. A kapott kérgi térképet a 15. ábra szemlélteti.



15. ábra

A bajusz (W) és a mellső láb (D) kérgi reprezentációjának elhelyezkedése kontroll állatokban

21 felnőtt állaton végeztünk nervus infraorbitalis crusht, majd ezt követően azonnal, és 3, 7, 8, 10, 12, 13, 18, illetve 60 nappal végeztünk térképezést. A bajuszszőrök ingerlésével kiváltható válaszok eltűnése a szomatoszenzoros kéregről a beavatkozás azonnali következménye volt, ui. percekben belül bekövetkezett, s legalább három napig fennállt, amit a 3. postoperatív napon végzett mérésünk bizonyít (16. ábra).

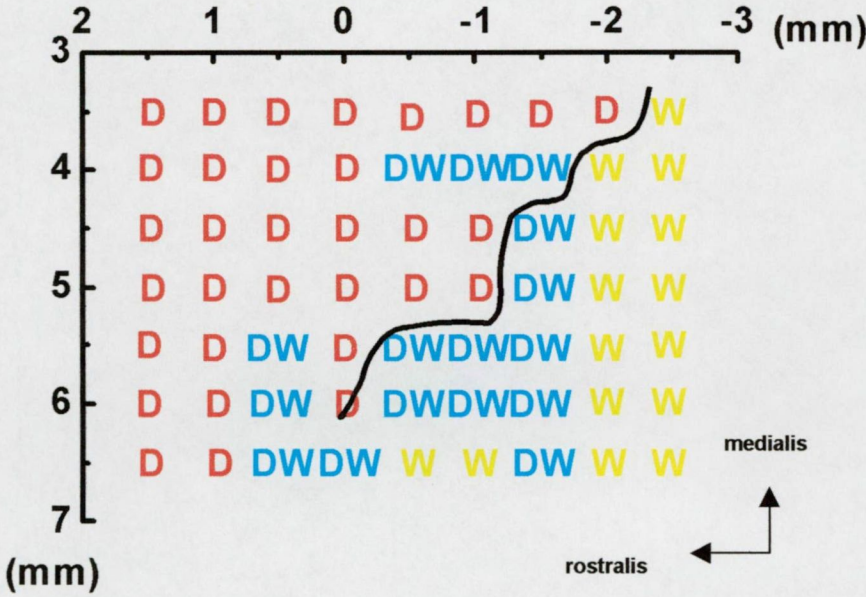


16. ábra

A nervus infraorbitalis roncsolása után tapasztalható kérgi topográfia, jelölve a korábbi határvonalat a bajusz és a mellső láb reprezentációja között.



Megfigyeltük, hogy a bajuszingerlésre érzéketlenné vált terület sejtjei a mellső láb ingerlésére válaszolnak, tehát a mellső lábat reprezentáló kérgi terület megnövekedett posterolateralisan a bajusz felől érkező input megszűnésével párhuzamosan, vagyis a barrel fielden elhelyezkedő sejtek receptív mezeje gyorsan átrendeződött, hiszen az itt található sejtek eddig nem reagáltak a mellső láb ingerlésére. Egyéb testrészek, mint a szemöldök, az arc közönséges szőrzete, ill. a középvonal kültakarójának ingerlésére ezt a kérgi területet nem találtuk érzékenynek.

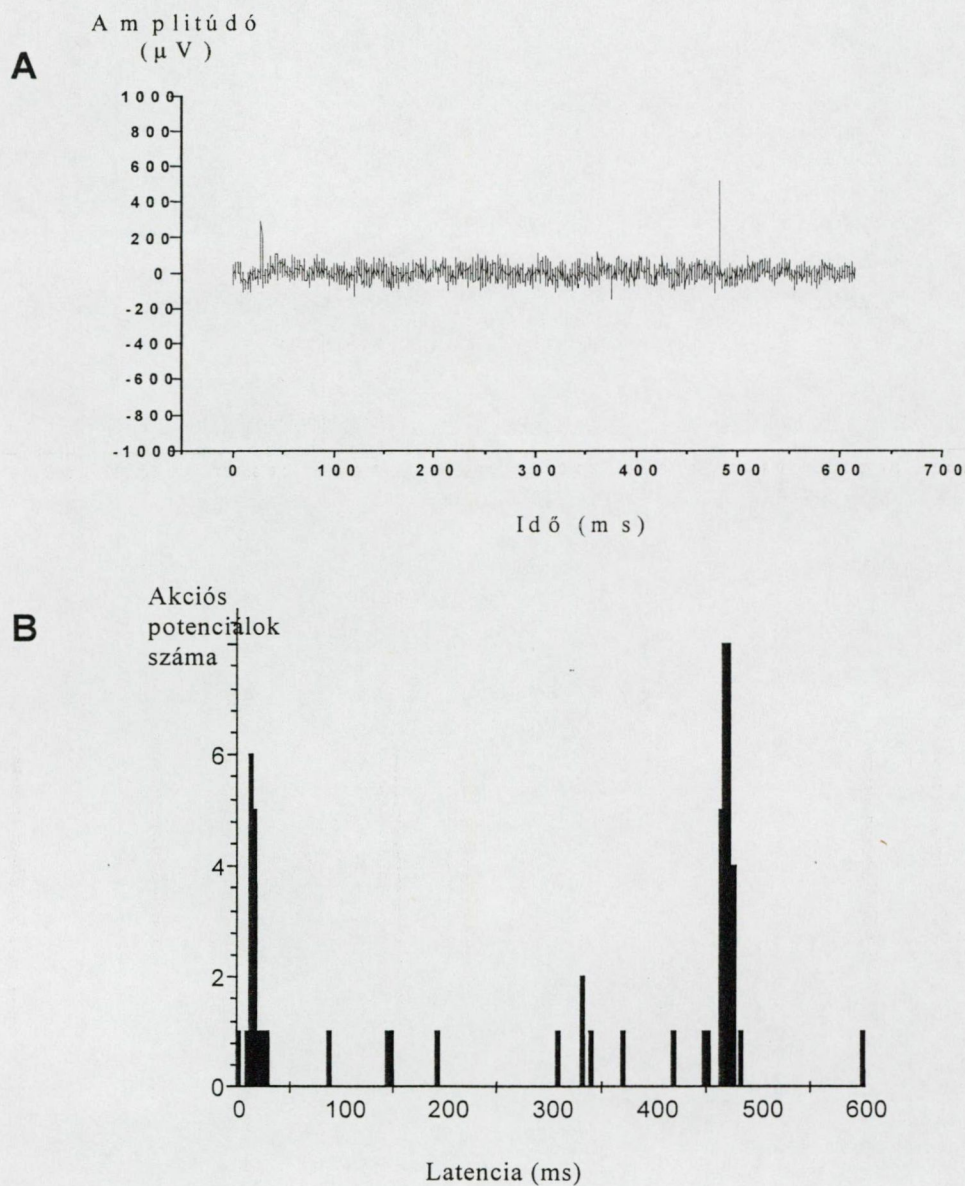


17. ábra  
A postoperatív 7-18. napig tapasztalt állapot.

A vibrissák ingerlésével kiváltható válaszok a 7. postoperatív napon már detektálhatóak voltak, míg a láb-régió kiterjedése továbbra is jóval meghaladta a két terület között eredetileg húzódott határvonalat (17. ábra). Bár az idő előrehaladtával némi regressziós hajlamot mutatott, nem érte el a kontroll kiterjedés mértékét. A fentiek alapján érthető, hogy, mivel a lábujjakat reprezentáló terület még kiterjedt volt, a vibrissális válaszok megjelenését követően egy átfedő



zóna alakult ki a két reprezentációs terület között. Itt számos olyan penetráció volt, melynek során mind bajusz, mind a lábujjak ingerlésére kaptunk választ, bár nem ugyanarról a sejtről (18. ábra).

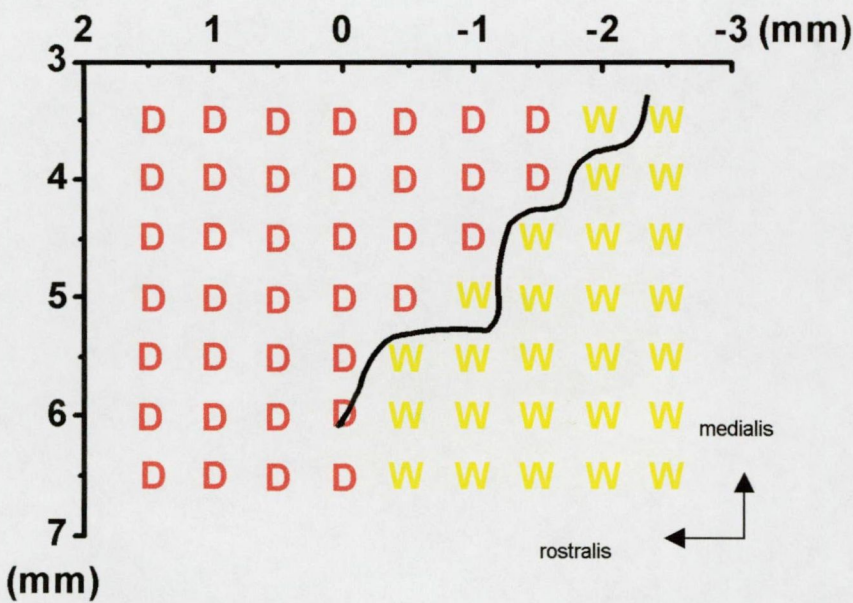


18. ábra

A: Lábujjak ingerlésével kiváltott sejtválasz a vibrissák reprezentációs területén.

B: PSTH, mely 30 on-off ciklus eredményét összegzi a fenti sejt válaszaiból.

Mindkét testfelszíni régió kérgi reprezentációját diszkontinuusnak találtuk, azaz voltak a kiváltott válasszal jellemezhető pontok között nem válaszoló pontok, illetve néma területek is, ahol egyik bemenet felől sem volt válasz kiváltható. Az ideg roncsolását követően 60 nappal azt tapasztaltuk, hogy a kérgi reprezentációs térképek majdnem tökéletesen visszarendeződtek, s kiterjedésük, illetve egymáshoz viszonyított helyzetük és a közöttük húzódó határvonal a kontroll állapottal közel megegyező (19.ábra).



19. ábra  
Kérgi topográfia az ideg roncsolása után 60 nappal



**Kérgi plaszticitás ION fokozott aktivitása, majd depriválása után**

A második kísérletsorozatban összesen 23 felnőtt, hím egeret használtunk. Ezek közül 13 az RM csoport tagja volt, azaz a radiális labirintusban vibrisszális szenzori-motoros rendszere fokozott igénybevételnek volt kitéve, majd bajuszukat nyírtuk. Naiv állapotban (PRE), a viselkedési igénybevétel után (ACT), majd pedig a deprivációt követően is (DEP), tehát összesen 3 alkalommal végeztünk rajtuk elektrofiziológiai vizsgálatot. 10 állat kontrollként szolgált, ezeket a továbbiakban CTR-rel rövidítjük.

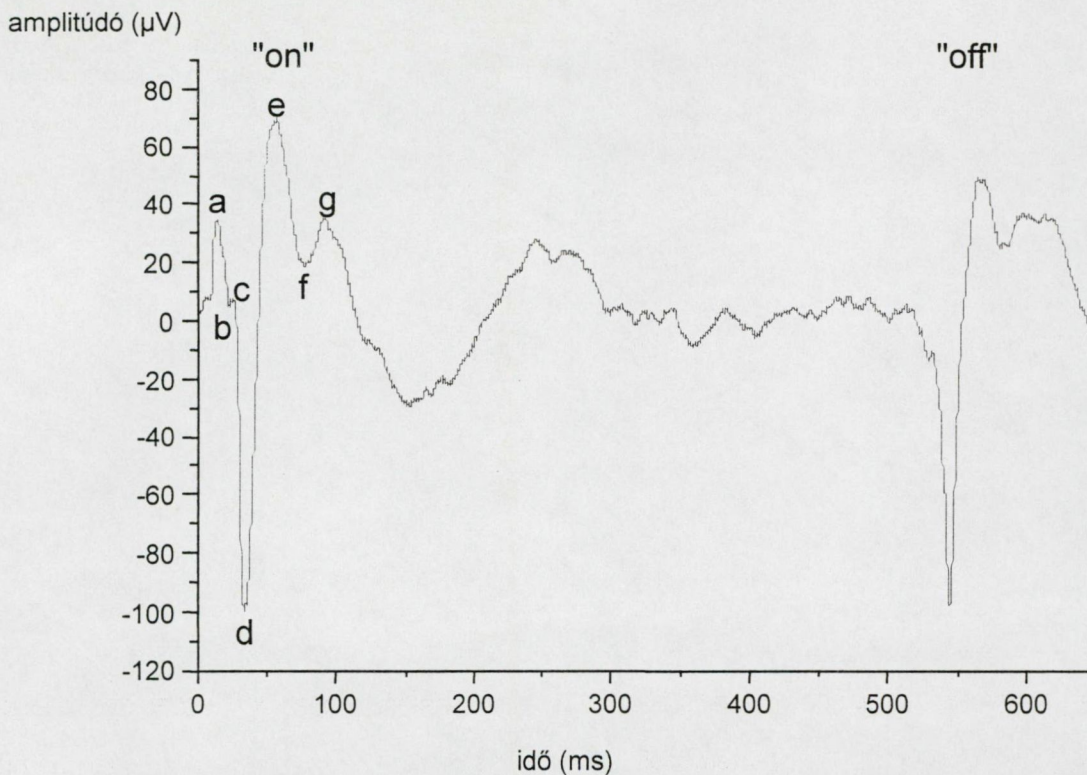
Az első mérés alkalmával sem a szomatoszenzoros (20. ábra), sem a motoros kéregről elvezetett válaszok nem mutattak különbséget a két csoportban. A két elektródával regisztrált „on” és „off” válaszok latenciáit és amplitúdóit a 1. és a 2. táblázatok tartalmazzák.

**1. táblázat**

A szomatoszenzoros peakek és jellemzőik:

<u>ON peak</u>	<u>latencia (ms)</u>	<u>amplitúdó (µV)</u>
a	13,1- 14,5	36- 66
b	23,5- 23,6	-6- 12
c	25,3- 27,1	9- 23
d	33,6- 35,4	-364- -150
e	50,6- 51,7	96- 106
f	70,2- 73,9	7- 41
g	87,7- 87,7	40- 85

<u>OFF peak</u>	<u>latencia (ms)</u>	<u>amplitúdó (µV)</u>
a	520,1- 520,2	8- 17
b	529,7- 531,9	-30- -15
c	534,2- 537,6	-2- 0,4
d	545,6- 545,9	-321- -160
e	560,7- 562,2	91- 109
f	576,5- 580,8	14- 27
g	590,8- 602,9	52- 63



20. ábra

A szomatoszenzoros kiváltott válasz epicranialis elvezetésben.

## 2. táblázat

A **motoros** *peakek* és jellemzőik :

<u>ON peak</u>	<u>latencia (ms)</u>	<u>amplitúdó (µV)</u>	<u>motoros-szenzoros különbség (ms)</u>
a	17- 18,6	23- 27	3,9- 4,1
b	21,7- 23,5	11- 15	-1,9- 0
c	28,5- 29,1	28- 36	1,9- 3,2
d	42,2- 42,7	-145- -105	7,3- 8,6
e	64,7- 68,7	56- 66	14,1- 17
f	84,5- 85	23- 35	10,6- 14,8
g	93,3- 95,3	53- 58	4,6- 7,6

<u>OFF peak</u>	<u>latencia (ms)</u>	<u>amplitúdó (µV)</u>	<u>motoros-szenzoros különbség (ms)</u>
a	525,5- 526,8	11- 19	5,3- 6,7
b	533,3- 535,5	0,4- 6	3,6
c	540- 541,5	13- 24	3,9- 5,9
d	552,6- 554,5	-119- -107	7- 8,6
e	572,3- 573,9	42- 44	10- 13,2
f	590,3- 592,7	5- 15	11,9- 13,8
g	599,7- 615,4	47- 50	8,9- 12,5

A szomatoszenzoros „on” választ illetően a második mérés (ACT) során egyik csoportban sem találtunk az elsőtől lényegesen különböző értékeket, azaz a fokozott használat nem eredményezte az „on” válaszok latenciáinak változását. Ezzel szemben az „off” válasz *peak*jeinek latenciái az ismételt mérés (ACT) során (esetleg annak hatására) rövidebbnek adódtak, mint az első mérésnél. Ez a jelenség a kontroll (CTR) csoportban is megfigyelhető volt:

<b><u>CTR</u></b>	<i>peak</i>	PRE (ms)	ACT (ms)	
	<i>b</i> :	533,2 →	522,5	( $p=0,027$ )
	<i>c</i> :	539,6 →	529,3	( $p=0,015$ )
	<i>d</i> :	547,5 →	537,8	( $p=0,013$ ),

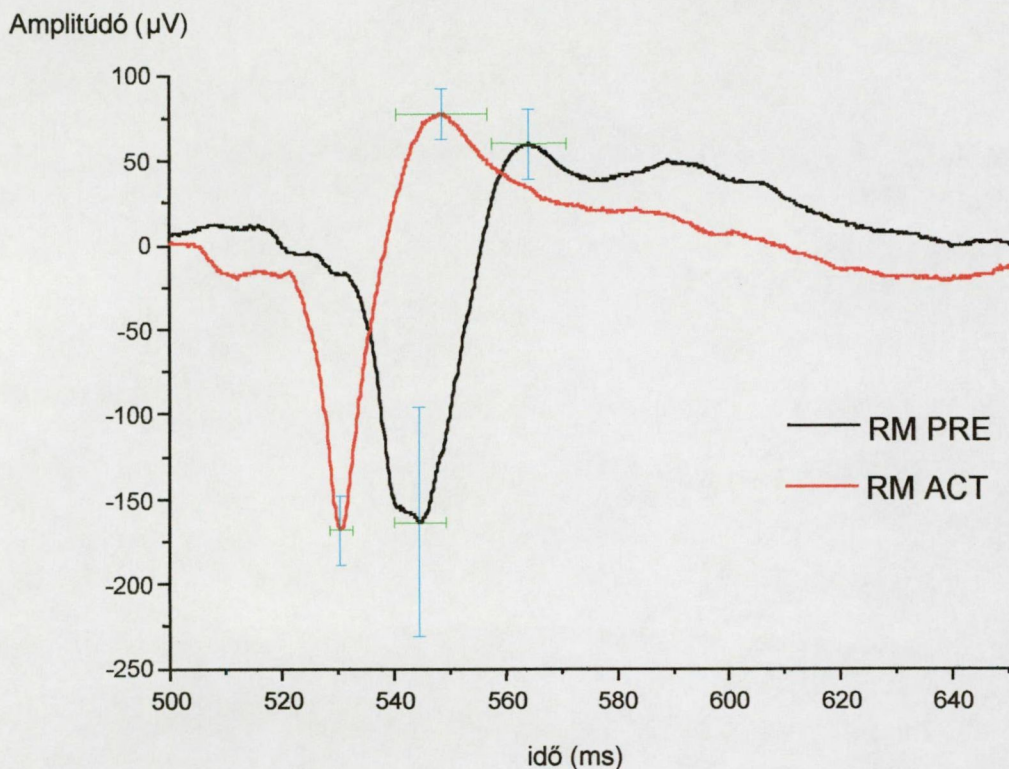
de a vizsgált (RM) csoportban több *peak*et érintett és kifejezettebb volt a változás:

<b><u>RM</u></b>	<i>peak</i>	PRE (ms)	ACT (ms)	
	<i>a</i> :	522,2 →	512,1	( $p=0,001$ )
	<i>b</i> :	529,6 →	517,1	( $p=0,000$ )
	<i>c</i> :	534,3 →	521,1	( $p=0,000$ )
	<i>d</i> :	545,6 →	530,4	( $p=0,000$ )
	<i>e</i> :	561,2 →	549,6	( $p=0,013$ ),

tehát mintha az ismételt mérés ill. a fokozott szenzoros-motoros igénybevétel azonos irányú – latenciarövidülésként megnyilvánuló – változást okozna, s ez a két hatás az RM csoport esetében összeadódott volna. Ezt tükrözi az is, hogy a kiindulásnál még egymástól nem különböző „off” latenciák a második mérésnél már 4 *peak* esetében rövidebbnek adódtak az RM, mint a CTR csoportnál:

<b><u>ACT</u></b>	<i>peak</i>	RM (ms)	CTR (ms)	
	<i>a</i> :	512,1 vs.	515,8	( $p=0,064$ )
	<i>b</i> :	517,1 vs.	522,5	( $p=0,044$ )
	<i>c</i> :	521,1 vs.	529,3	( $p=0,004$ )
	<i>d</i> :	530,4 vs.	537,8	( $p=0,006$ ), (21.ábra).





**21. ábra**

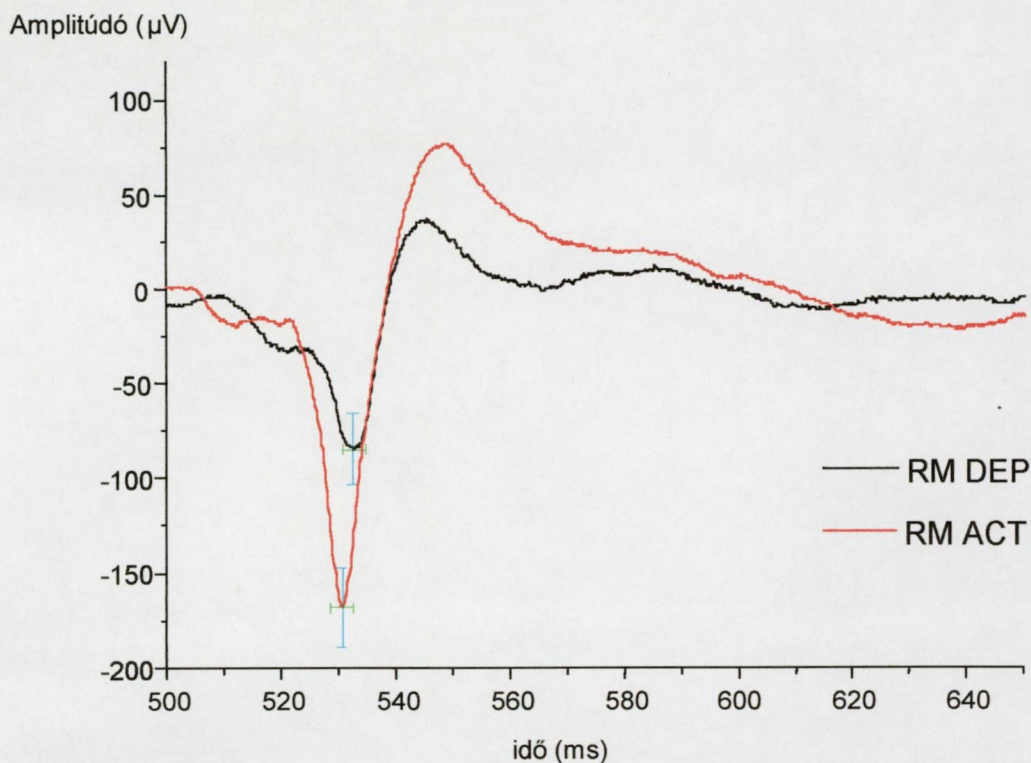
Az RM csoport „off” válaszainak átlaga naiv állapotban (PRE) és fokozott használat után (ACT). A vízszintes szórások a latenciák, a függőlegesek az amplitúdók értékeiből származnak.

Ezt követően az állatokat megfosztottuk a vibrisszális információtól a bajuszszőrök heteken keresztül tartó nyírása révén. Ezután következett a harmadik elektrofiziológiai vizsgálat. A kapott eredmények alapján újra az „off” válasz bizonyult érzékenyebbnek a beavatkozásra. Az RM csoport esetében latenciája enyhén növekedett, két *peak* esetében szignifikánsan hosszabbnak adódott, mint az előző mérés alkalmával (22. ábra), s így megközelítette a naiv állapotban talált értéket, attól nem különbözött.

<u>RM</u>	<i>peak</i>	ACT (ms)	DEP (ms)	
	c:	521,1 →	529,1	(p=0,026)
	d:	530,4 →	540,5	(p=0,032)

A válaszok időbeli jellemzőit illetően a fentiekén túl megfigyelhető, hogy a radiális labirintusban való exploratív, diszkriminatív feladat végrehajtása után a szomato-





**22. ábra**

Az „off” válasz depriváció előtt és után

szenzoros kiváltott válaszok a velük (morfológiailag) megfeleltethető motoros kérgi *peakekkel* a korábbtól eltérő időbeli relációt mutatnak. Így például az „on” válasz *e peakje* naiv állapotban 20,8 ms-mal megelőzi a motoros kérgi „on” válasz *e peakjét*, míg a fokozott használatot követően ez az idő 12,4 ms, szignifikánsan rövidebb lett ( $p=0,041$ ). Hasonló mértékű változás tapasztalható az „off” válasz *c csúcsának* esetében is az első és második elektrofiziológiai mérések között, azaz megnövekedett igénybevételt követően. A depriváció e tekintetben is ellenkező előjelű változást indukál, aminek legszemléletesebb példája a teljes *peak-komplexum* szélességének (*a g* és *a peak* latenciájának különbsége) megnövekedése az RM csoportban deprivációt követően. Az „on” válasz esetében ez a paraméter a második mérésnél tapasztalható 70,3 ms-ról bajusznyírás után 81,1 ms-ra növekedett ( $p=0.05$ ). Az elsődleges motoros kéreg fölött elhelyezett elektródával ugyanilyen jellegű és mértékű változásokat tapasztaltunk, ezek részletes ismertetése azonban túlmutatna az értekezés keretein. A válaszok



amplitúdója nagy különbségeket mutatott az egész kísérlet során, így ebben a vonatkozásban, ezen egyedszám mellett nem tapasztaltunk szignifikáns eltéréseket.

**Kolinerg farmakonok hatása a barrel kérgi kiváltott sejtaktivitásra**

A harmadik kísérletsorozatban az acetilkolin kérgi sejteken megnyilvánuló hatását vizsgáltuk. 36 patkányban összesen 81 neuront regisztráltunk a szomatoszenzoros kérgen, azon belül is a PMBSF-en. A vizsgált sejtek válaszainak latenciája elektromos ingerlésre 15 ms alatt volt, de a trapéz-inger 30 ms-os felfutása (*slope*) miatt az első akciós potenciál 19-20 ms-os késéssel volt megfigyelhető.

Vizsgálataink elején kitűnt, hogy az ACh és a muszkarinerg agonisták a barrel kéreg neuronjainak „on” és „off” válaszait különböző módon befolyásolják (3. táblázat).

	ON	OFF	Esetek százalékában
	+	+	~ 49
	+	0	~ 7
	+	-	~ 9
	0	-	~ 1
	-	-	~ 10
	0	0	~ 22
	0	+	~ 1
	+/-	0	~ 1
Összesen			100

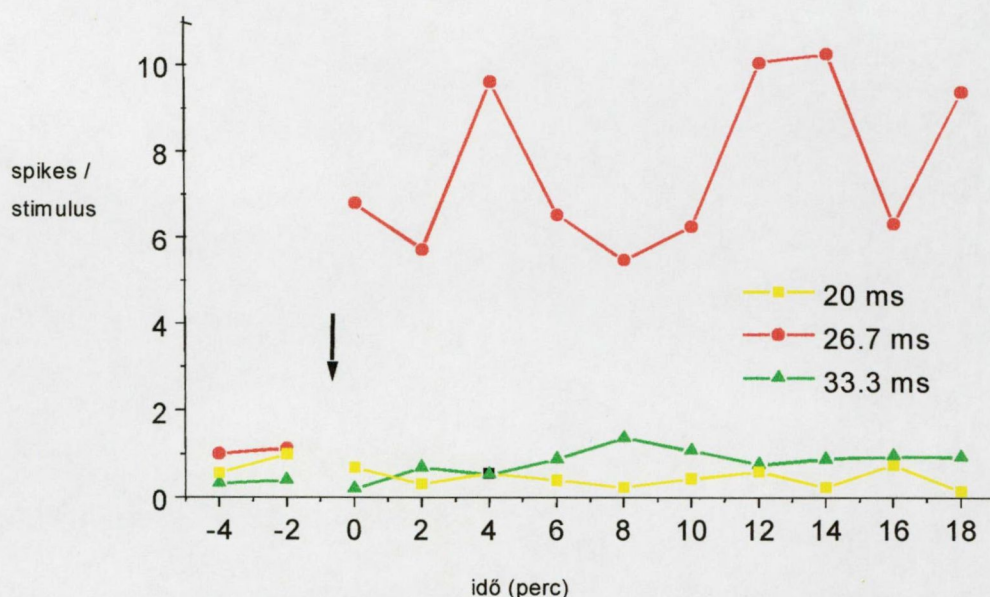
**3. táblázat**  
Acetilkolin okozta hatások a válaszok ON és OFF komponenseire

- + egy (néha két) válaszkomponens növekedett meg droginjekció után több, mint 4 perces időtartamra
- egy (néha két) válaszkomponens csökkent 4 percnél hosszabb időre
- 0 nem volt változás, vagy 4 percnél rövidebb ideig tartott



Azonban az „on” és „off” válaszok acetilkolin, illetve agonistáinak hatására történő csökkenésének és növekedésének százalékos kimutatása nem szolgáltat elég információt. Ez különösen szembetűnő akkor, ha ezen válaszok farmakon hatására bekövetkező változásait az ingerlés paramétereinek (pl. a szőr elmozdításának iránya) változásaival vetjük egybe. Ha ugyanis egy szőrszálat az általa preferált irányba mozdítottunk el, akkor válaszában „on” és „off” komponensei gyakran eltérő módon változtak meg acetilkolin hatására, mint ellenkező irányba történő elmozdítás esetén. Találtunk olyan sejtet is, amelynél a drog applikációjára válaszul mind az „on”, mind az „off” válaszok megnövekedtek, a stimulus irányától függetlenül, azonban a legtöbb esetben azt tapasztaltuk, hogy a válaszok változása függ az inger irányától.

Részletesebb és precízebb információt szolgáltat az optimális paraméterekkel rendelkező stimulusra adott válaszok különböző latenciájú komponenseinek analízise. Ezek a vizsgálatok azt mutatták, hogy az alkalmazott farmakon általában csak egy komponensét változtatja meg az „on” vagy „off”

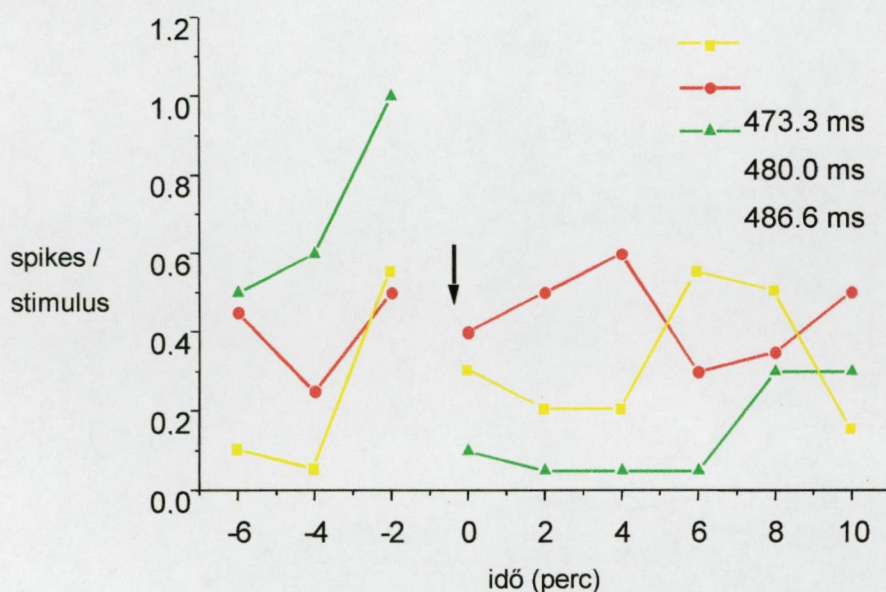


**23. ábra**

Acetil-L-karnitin hatása az „on” válaszra



válasznak. Az első példa szemlélteti a legtipikusabb esetet (23. ábra). Ebben az esetben az acetil-L-karnitin applikációjának hatását vizsgáltuk az „on” válasz különböző latenciájú komponenseire. E muszkarinerg agonista az „on” válasz második (26,7 ms-os latenciájú) komponensének a kontroll szint 6-8-szorosára való fokozódását okozta, míg a korábbi, ill. későbbi komponensek változatlanok maradtak. A legtöbb kísérletben azt figyelhettük meg, hogy az acetilkolin és muszkarinerg agonistái a sejtek válaszainak erősödését indukálták a drog applikációt megelőzően minimális választ kiváltó stimulusra. Leggyakrabban azt találtuk, hogy az „on”, illetve az „off” válaszok 2-4 komponense közül csak egy változott.

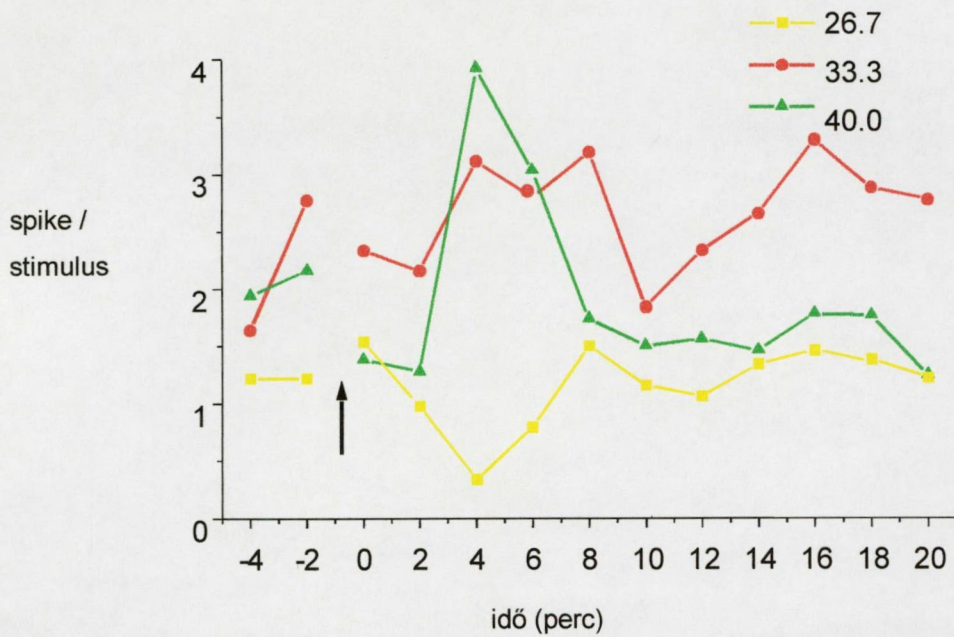


**24. ábra**

Scopolamin hatása „off” válaszra

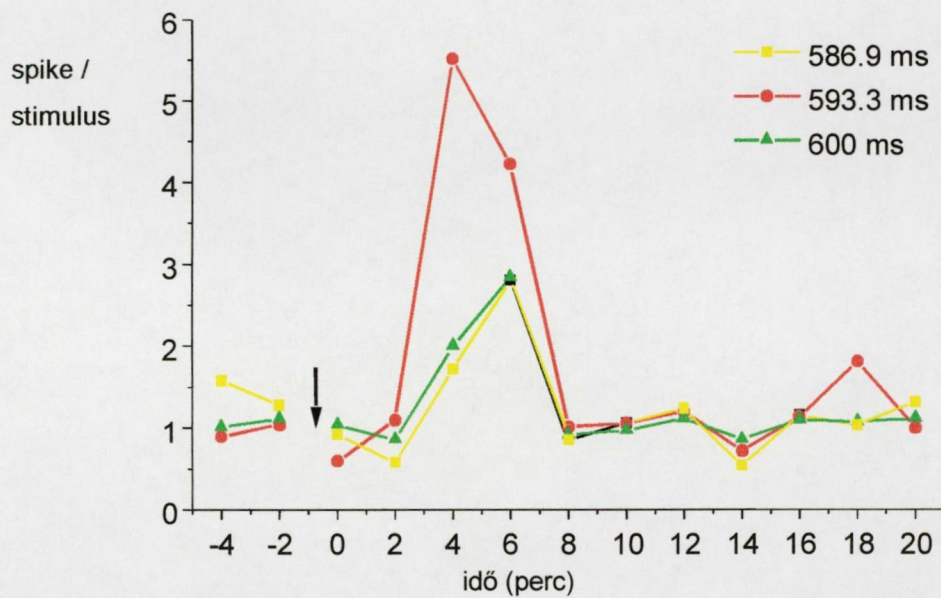
Az antagonisták általában a kiváltott aktivitás csupán egyetlen komponensének intenzitását csökkentették, míg a spontán aktivitásra hatásuk elenyésző volt (24. ábra). Előfordult olyan kivételes eset, amikor a carbachol módosította az „on” és az „off” válaszok minden komponensét. Az „on” válasz legrövidebb latenciájú komponensének aktivitása átmenetileg csökkent, míg a két későbbi komponens





**25. ábra**  
Carbachol hatása „on” válaszra

intenzitása növekedett (25. ábra). Az „off” válasznak, ezzel szemben, mindhárom komponensének aktivitását növelte a carbachol (26. ábra).



**26. ábra**  
Carbachol hatása „off” válaszra

## DISZKUSSZIÓ

Az idegrendszer bonyolult kapcsolatrendszerrel rendelkező neuronhálózatokból épül föl, melyek komplex, nem lineáris dinamikával működnek (Miyashita and Hamada, 1996). Ez adja a felnőtt központi idegrendszer plaszticitási képességének alapját, mely magába foglalja a tanulás különböző formáitól és neurofiziológiai modelljeitől, mint LTP és LTD (Bear and Kirkwood, 1993; Bear and Malenka, 1994) kezdve az öregedés és neurodegeneratív betegségek során tapasztalható átrendeződéseken át a különböző sérülések vagy denerváció által indukált regenerációig, reorganizációig terjedő adaptív változások hosszú sorát. Fontos azonban megemlíteni, hogy a plaszticitás fogalma jelentős átalakuláson ment keresztül a fentiek tanulmányozása során. Míg kezdetben csak az anatómiai átrendeződésekkel járó folyamatok jelölésére használták, ma már tágabb értelemben, az olyan változásokat is ide soroljuk, melyek detektálható anatómiai átépülés nélkül zajló, funkcionális változások. Ez a funkcionális plaszticitás olyan eseteket jelöl, ahol a változások és eredményük a hálózat inherens tulajdonságának tekinthető, mint például a korábban nem hatékony inputok lelepleződése (*unmasking*). Kísérleteink során mi a szenzoros denervációval, deprivációval és fokozott használattal kiváltott felnőttkori, funkcionális agykérgi plaszticitás fenomenológiáját kutattuk elektrofiziológiai módszerekkel.

Az első kísérletsorozatban a kérgi reprezentációs plaszticitás dinamikáját vizsgáltuk. A térképezés során kontroll állatokon meghatározott mérési pontok lokalizációja megfelel a korábbi irodalmi adatoknak (Welker, 1971; Waite, 1984;

Tracey and Waite, 1995). Az intakt bemenettel rendelkező elsődleges szomatoszenzoros kérgi sejteken kapott eredményeink a receptív mező kiterjedését, a principális és nem-principális szőrszálak, valamint a lábujjak felől kiváltott válaszok latenciáját és intenzitását illetően megegyeznek más munkacsoportok eredményeivel (Armstrong-James and Fox, 1987; Welker *et al.*, 1993). Kísérleteink során megállapítottuk, hogy az infraorbitalis ideg átmeneti funkciókiesést okozó sérülése után eltűnik az ellenoldali vibrisszák elhajlításával kiváltott válasz a barrel fieldről. Ezzel párhuzamosan kiterjedt az a szomszédos kérgi terület, amely az ellenoldali mellső láb szomatoszenzoros reprezentációjáért felelős. Hasonló jellegű, a szomatoszenzoros reprezentáció expanziójával járó változásról számoltak be denevér esetén ujj amputációja után, ahol a megmaradt ujjak kérgi vetülete terjedt ki (Calford and Tweedale, 1988). Következtetésünkkel, miszerint a felnőtt állatokon végzett, perifériás ideget érintő beavatkozás a kérgen azonnali reorganizációhoz vezet, összhangban vannak jelen kísérletünk eredményei. A tapasztalt változások időbeliségének hasonlósága alapján feltételezhetjük, hogy a deafferentáció hasonló, gyors szinaptikus plaszticitást indukál a szenzoros kéreg reprezentációs területein. Szintén a mellső láb fiziológiai reprezentációjának kiterjedését írták le a lábujjak elektromos ingerlését követően felnőtt, altatott patkányban (Li *et al.*, 1996). A szerzők felvetették a perifériás receptorok vagy idegek szintjén bekövetkező változás lehetőségét, de nem zárták ki a centrális folyamatok szerepét sem. A mi vizsgálatainkban a megfigyelt változásokat valószínűleg a deafferentáció által létrejövő gyors diszinhibíció okozza, azaz a receptív mezőket formáló thalamocorticalis és callosalis afferensek gátlás alól történő felszabadulásának következményei. Ezt az elképzelést támasztja alá a kéreg felszínére applikált picrotoxin hatására



bekövetkező receptív mező reorganizáció, amit magunk is megfigyeltünk. Azonban a korai eseményektől valószínűleg eltérő mechanizmussal zajlanak a későbbi, napok, hetek múlva manifesztálódó plasztikus változások.

A perifériás ideg sérülését követő neocorticalis topografikus reorganizációra való képességet már bizonyították az elsődleges szenzoros (Rasmusson, 1982; Merzenich *et al.*, 1983; Wall and Cusick, 1984; Kaas *et al.*, 1990) és motoros (Donoghue *et al.*, 1990; Sanes *et al.*, 1990) területeken számos felnőtt emlősben. Ezek alapján is az elsődleges szomatotopikus reprezentáció átrendeződésének első lépése az érintett testrészt reprezentáló receptív mezők kiterjedése a környező testfelszíni területekre (Byrne and Calford, 1991). Például, ha – a már említett kísérletben – denevér egy lábujját amputálták, a 3b area ezen lábujjat reprezentáló sejtjei azonnal (4 percen belül) érzékennyé váltak a közeli csukló, szárny és kar bőrének ingerlésére. Néhány hét leforgása alatt azonban a megnövekedett receptív mezők eredeti méretükre zsugorodtak és a principális bemenetétől megfosztott kérgi terület topografikusan reorganizálódott (Calford and Tweedale, 1991a). A két folyamat azonban egymástól nem különíthető el élesen. A rövidtávú dinamikus változások feltehetően meglévő, de funkcionálisan nem megnyilvánuló kapcsolatrendszerek lelepleződésén, *unmaskingján* alapul. A hosszabb távú változások valószínűleg a receptív mezőket formáló serkentő és gátló hatások (Dykes *et al.*, 1984; Batuev *et al.*, 1989) között kialakuló új egyensúly megteremtődésével magyarázhatóak (Clarey *et al.*, 1996). Az unilaterális ujj-amputáció kiváltotta gyors neuronális receptív mező változások az ipsilaterális hemispheriumban is megjelentek (Calford and Tweedale, 1991b). Mivel a 3b area mindkét oldalon csupán az ellenoldali testfelszínt reprezentálja, a változás valószínű forrása a corpus callosum aktivitásának módosulása. Az

indirekt, ipsilateralis változás tranzienst volt, és olyan mértékű receptív mező kiterjedéssel járt, mint a közvetlenül érintett, contralateralis oldalon. Ezek az eredmények azt sugallják, hogy létezik egy mechanizmus a két félteke aktivitása közötti egyensúly fenntartására, oly módon, hogy az egyik oldalon indukált lokális diszinhibíció a másik oldalon tükröződik. Ezt alátámasztják azon saját (nem publikált) megfigyeléseink is, melyek szerint – a két hemisphaerium fölött egyszerre mérve - hosszabb ideig tartó féloldali bajusznyírás, vagy néhány percig tartó féloldali, nagy frekvenciájú bajuszingerlés a kérgi kiváltott potenciálok szintjén azonos nagyságrendű és előjelű, szimultán amplitúdó változásokat eredményez. Ha az egyik oldali szomatoszenzoros kérget jól körülhatároltan hűtötték, ezáltal megakadályozva az innen eredő callosalis befolyást a contralateralis homotop ponton, azt találták, hogy az intakt oldalon a neuronok többségének megnövekedett receptív mezeje azonnal felfedődött (Calford and Tweedale, 1991b). Ez a receptív mező növekedés is valószínűleg normálisan gátlás alatt lévő afferens input *unmasking*jával áll összefüggésben, ami azt sugallja, hogy a callosalis bemenet a kérgi neuronokon egy tónusos gátló hatás forrása, amely fontos szerepet játszik a receptív mezők formálásában.

Neurofiziológiai munkák azt bizonyítják, hogy a szomatotopikus reprezentációs térképek nem csak a szenzoros, de az elsődleges motoros kérgen is módosíthatóak perifériás ideg átvágásával fejlődő állatokban (Donoghue and Sanes, 1987) csakúgy, mint felnőtt egyedekben (Sanes *et al.*, 1988). A vibrisszákat ellátó nervus facialis átvágása a szomszédosan reprezentált mellső láb és szemhéj motoros vetületének megnövekedését, és a deafferentált vibrisszális területre történő betérését okozza. Ezt az átrendeződést az ideg átvágása utáni 7. napon figyelték meg (Donoghue *et al.*, 1990). Amíg az ideg

regenerációját megakadályozták, addig ez az állapot fennállt, akár hónapokig is (Sanes *et al.*, 1990). Később bizonyítást nyert, hogy a facialis nucleusban az ideg átvágását követően kevesebb, mint egy órán belül szinaptikus reorganizáció kezdődik (Rohlmann *et al.*, 1993; Rohlmann *et al.*, 1994). Újabb adatok szerint a motoros reprezentáció átszerveződése a facialis ideg átvágása után percekkel megindul (Toldi *et al.*, 1996). A beavatkozás után az ellenoldali bajusz nem reagált a kéreg ingerlésére, azonban az ipsilateralis szőrök 4 perc után válaszolni kezdtek. Ez az abnormális vibrisszális válasz órákon-napokon belül eltűnt, ellenben e terület ingerlésére ellenoldali mellső láb és szemhéj rángások jelentek meg, tehát a szomszédos motoros kérgi területek által reprezentált testrészeken. 4 nap után a korábbi vibrissza reprezentációs terület összezsugorodott, s innen továbbra is ipsilateralis válaszok voltak kiválthatók. Mivel az elsődleges változások gyorsak, átmenetiek és picrotoxinnal intact állaton kiválthatóak, feltételezhetően a lokális cörticalis gátlás csökkenése, s a commissuralis kapcsolatok diszinhibíciója áll háttérükben.

Az infraorbitalis ideg átvágását követő hetekben az elsődlegesen megnövekedett, mellső lábat reprezentáló kérgi terület kiterjedése folyamatosan reagált az ideg regenerációjával párhuzamosan megjelenő vibrisszális válaszok visszatérésére. Ennek eredményeképpen azt tapasztaltuk, hogy a lábujjak reprezentációja a bajusz reprezentációjának megjelenésével fokozatosan visszahúzódott. Azonban a reprezentációs területek között nem alakult ki éles határ, s jelentős átfedő zóna volt jelen a két area között. Az ideg átvágását követő 60. napon még mindig nem az eredeti állapotot találtuk, de az átfedő zóna mérete minimálisra csökkent. Ekkorra az ideg sérülése és regenerációja utáni elrendeződés stabilizálódni látszott, egy új egyensúlyi állapot kialakulása mellett.

Ezen később bekövetkező, másodlagos változások valószínűleg szinapszisok reorganizációjával járnak. Facialis axotomia a nucleus facialis neuronjaiban kimutatott változásokkal jár a metabolizmus, citoszkéletális integritás, neurotranszmisszió és génexpresszió szintjén (Kreutzberg, 1995). Emellett a microglia aktiválódik és proliferációba kezd (Streit *et al.*, 1988). Az astrocyták hypertrophikussá válnak, gliális fibrilláris savas protein (GFAP) expressziót kezdenek és nyúlványokat bocsátanak a motoneuronok felé. A szövetátépülés ilyen mechanizmusában szerepet játszanak a különböző proteázok és extracelluláris mátrix fehérjék. A plazminogén aktivátorok (PA) a plazminogén-kaszád kulcsfontosságú proteolitikus enzimeit, melyeknek két formája ismert emlősekben: az urokináz-típusú (uPA) és a szöveti-típusú (tPA). A tPA rendszer szerepet játszik az idegrendszer plaszticitásában (Seeds *et al.*, 1995), míg az uPA, a *c-fos* mRNS expressziójának indukálása révén, a szignál-transzdukcióban játszik bizonyítottan szerepet (Dumler *et al.*, 1994). Később az is kiderült, hogy az uPA-nak szerepe van az idegátvágás és a regeneráció folyamán bekövetkező változásokban a facialis magban (Nakajima *et al.*, 1996). Fontos szerepe van az egész idegrendszer plasztikus folyamataiban az idegi sejtkapcsoló, *neural cell-adhesion* molekulának (NCAM), melynek expressziója az idegrendszer fejlődése folyamán változik, s ugyanakkor szialiláltsági foka (azaz, hogy mennyi szialinsavval kapcsolódik), a tanulási folyamatokkal, s az igénybevétel szintjével mutat szoros korrelációt (Ronn *et al.*, 2000). Hiányukban zavart szenved az LTP és a térbeli tanulás folyamata, melyeknek az idegrendszer plaszticitása alapvető feltétele. Ugyancsak aktivitásfüggő expressziót mutat a szialilációért felelős polisziálsav-transzferáz. A corticalis reorganizáció mechanizmusát illetően a *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) és az idegnövekedési faktor (NGF) hatásai mellett is



szólnak adatok (Gu, 1995; Prakash *et al.*, 1996). Kiderült, hogy ellentétes hatásuk van a kérgi reorganizációra, ugyanis míg a BDNF helyi applikációja a vibrisszák reprezentációjának gyors, és hosszantartó zsugorodását okozta, valamint az aktivitásfüggő válaszok amplitúdójának csökkenését a szomatoszenzoros kérgen, addig a NGF hatására a reprezentációs terület gyorsan, de csak átmeneti jelleggel kiterjed, és az aktivitásfüggő válaszok növekednek.

Patkányban leírták a vibrisszális motoros kéreg reprezentációjának szenzoros tapasztalattól függő változását is (Keller *et al.*, 1996). Ez a szenzoros és motoros rendszerek szoros egymásra hatását, együttműködését bizonyítja. A barrelek mozgató reprezentációja a mellső láb reprezentációs területének arányában kifejezve csökkent, ha a bajuszszőröket lenyírták, s újra növekedett, ha azokat hagyták visszanőni. Ezt a plasztikus képességet kortól függetlennek találták, azaz felnőtt állatokon éppúgy kiváltható volt, mint fejlődésben levő egyedeken.

Ezek a megfigyelések, tehát a használattal kapcsolatos felnőttkori plasztikus változások lehetősége indított bennünket második kísérletsorozatunk elvégzésére, melyben már nem az idegrendszer sérülését követően, hanem egy fiziológias szituációban vizsgáltuk a cortex adaptív változásait. Az állatokat vibrisszális szenzori-motoros rendszerük fokozott használatára készítettük a sugaras labirintusba helyezve őket, ahol exploratív és taktilis diszkriminatív viselkedést mutattak. Ezután szenzoros deprivációnak tettük ki őket bajuszszőreik lenyírása révén, azaz az idegrendszer e kísérletben mindvégig intakt maradt. Kísérleteinket egereken végeztük abból a megfontolásból, hogy a későbbiekben esetleg molekuláris szinten, genetikailag manipulált állatokon folytassuk a vad típuson megfigyelt folyamatok analízisét. Ismert, hogy az egér genetikai

módosítása könnyebb, mint a patkányé, viszont szomatoszenzoros rendszere ugyanazokkal a - kísérlet szempontjából előnyös - tulajdonságokkal bír. Az a tény, hogy a barrel kéreg ablációja a vibrisszális taktilis diszkriminációt lehetetlenné teszi azt sugallja, hogy ez a corticalis terület aktív közreműködője a tapasztalat-indukálta adaptív változásoknak.

Kísérletünk kezdetén nem volt különbség a két csoport között a szomatoszenzoros ill. motoros válaszok latenciáiban, sem pedig amplitúdóikban. Fokozott szenzoros és motoros igénybevételt (radial maze futtatásokat) követően a SS válasz „off” komponensének latenciája jelentősen csökken. Ez a változás, érdekes módon, mindkét állatcsoporton megfigyelhető, de a futtatott állatok esetében kifejezettebben és több *peak*re kiterjedően, mint CTR állatokban, szignifikáns különbséget eredményezve a két csoport között a második mérés alkalmával. Ez a fokozott használat hatására kialakuló felgyorsult kérgi információfeldolgozást sejtet. Említésre méltó, hogy a kisebb amplitúdójú, rövidebb latenciájú válaszok emlékeztetnek a felületesebb altatásra, amikor is az agy gyorsabban, specifikusabban reagál az ingerekre, esetleg a fokozott aktivitás, igénybevétel egy hasonló állapot felé „kalibrálja” az agyat. Azonban az aktivitásfüggő plaszticitás vizsgálata során feltétlenül szem előtt kell tartanunk azt a tényt, hogy maga a vizsgálati procedúra, ami hosszú ideig (legalább fél óráig) tartó folyamatos ingerlést igényel, fokozott használatnak felel meg. Így egy többször vizsgált állat naivnak csak az első regisztrálás alkalmával mondható. Ez egy lehetséges magyarázata annak, hogy a második regisztrálás alkalmával, bár eltérő mértékben, de mindkét csoport latencia értékeit rövidebbnek találtuk.

A szomatoszenzoros és motoros kérgi területek közötti információ *processing* lerövidül az RM csoportban, azaz a szomatoszenzoros ingerrel

kiváltott motoros kérgi válaszok kevesebb késéssel követik a szomatoszenzoros kiváltott potenciálokat, mint a fokozott igénybevételt megelőzően. Depriváció következtében ennek az ellenkezője tapasztalható, azaz a kérgi információáramlást lassultnak találtuk. Ugyanerre utal a válaszkomplexum időbeli kiszélesedése vibrisszális deprivációt követően az érintett hemisphériumban. A depriváció okozta csökkent citokróm-oxidáz festődés, ill. az energiaháztartás enzimeinek alacsonyabb szintje (Dietrich *et al.*, 1982; Land and Simons, 1985) valószínűleg kapcsolatba hozható az általunk megfigyelt, bajusznyírást követő lassult kérgi aktivitással. Bizonyított, hogy a módosult (fokozott és csökkent) szenzoros aktivitás jelentősen befolyásolja a kéreg deoxiglükóz felvételének dinamikáját (Welker *et al.*, 1992). Nem hagyható figyelmen kívül eredményeink azon részlete sem, hogy az „on” és az „off” válaszok különböző mértékben módosulnak fokozott használat, ill. depriváció hatására. Ez alátámasztja azt a nézetet, miszerint az „on” és „off” válaszok generálásáért különböző neuronpopulációk volnának felelősek. Bár a latencia eltolódás mechanizmusa nem ismert, a magyarázat az ascendáló thalamocorticalis pályák és a lokális, ill. projekciós corticalis hálózatok fizioiógiájában keresendő, mivel a korai és későbbi kiváltott válasz komponensek egyaránt módosultak. A corticalis kapcsolatok funkcionális reorganizációját már leírták patkányban korai szenzoros depriváció, azaz megváltozott szenzoros tapasztalat eredményeként (Simons and Land, 1987). A szerzők eredményei szerint a deprivált barrel kérgi neuronok aktivitása alapján készült PSTH (post stimulus time histogram) első csúcsa olyan időintervallumban jelentkezik, amikor az intakt inputtal rendelkező sejtek aktivitása a legerősebb gátlás alatt áll. A különböző neurotranszmitter rendszerek aktivitásfüggő plaszticitásban betöltött szerepével foglalkozó vizsgálatok a GABA,



a glutamát és az acetilkolin fontos szerepét hangsúlyozzák (Welker *et al.*, 1989a; Baskerville *et al.*, 1997; Rema *et al.*, 1998). E neurotranszmitter rendszerek jelentősen befolyásolják a kéreg lokális hálózatait, ezen keresztül pedig a sejtek válaszáinak latenciáját. A látókéregben leírták a glutamátreceptorok aktivitásfüggő expresszióját az idegrendszer fejlődése során (Fox *et al.*, 1999). E megfigyelések szerint a szenzoros tapasztalatszerzéssel szinkron változik az NMDA receptorok alegység-összetétele, valamint az NMDA receptorokat fokozatosan AMPA receptorok váltják fel, melyek gyorsabb kinetikával működnek. Nem kizárt, hogy felnőtt idegsejtek általunk tapasztalt aktivitásfüggő latenciaváltozásának a háttérében is hasonló folyamat áll. Az említett neurotranszmitter rendszerek közül saját kísérleteinkben az acetilkolin hatását vizsgáltuk.

Irodalmi adatok szerint az acetilkolinnak is fontos szerepe van az idegrendszer plaszticitásában (Baskerville *et al.*, 1997; Sachdev *et al.*, 1998; Ego-Stengel *et al.*, 2001; Gu, 2002) viszont e hatásának mechanizmusa nem tisztázott. Farmakológiai vizsgálataink eredményei szerint az acetilkolin és muszkarinos agonistái módosítják a barrel kéreg neuronjainak kiváltott aktivitását. E hatásuk erősen függ a stimulus paramétereitől. Az acetilkolin leggyakrabban csak egy – adott latenciájú – komponensét módosítja a 2-4 akciós potenciálból álló „on” vagy „off” válasznak. A kolinerg farmakonok hatása nem egyértelműen serkentő vagy gátló jellegű a szomatoszenzoros kérgi neuronokon, hanem jelentősen függ az alkalmazott inger irányától is. Az esetek többségében az ingerelt szőr preferált irányba történő elmozdítása során a vizsgált anyagok az egyéb, nem preferált irányok esetén tapasztaltaktól eltérő hatást váltottak ki. Hasonlóképpen, az „on” és „off” válaszok rendszerint különböző mértékű és/vagy előjelű változást mutattak. Itt azonban fontos megjegyeznünk, hogy az „on” és „off” válaszok definíció szerint

ellentétes irányú ingereket követnek, tehát lehetséges, hogy ugyanazzal a jelenséggel állunk szemben, mint különböző irányú ingerlések esetén. Ezen felül a válaszok különböző latenciájú komponensei is különbözőképpen reagáltak az egyes szerekre. Feltételezhető, hogy a sejt válaszáinak latenciája, illetve válasz-sorozatának latenciái szoros összefüggésben vannak a kérgi neuronhálózaton belül elfoglalt pozíciójával, vagyis az akciós potenciálok a neuron kapcsolatrendszerének funkcionális lenyomatai. Az, hogy ugyanazon farmakon különböző hatást fejtett ki ugyanazon neuronra az ingerlés irányától függően valószínűsíti azt, hogy különböző neuronpopulációk játszanak szerepet a különböző irányú ingerek feldolgozásában, illetve egy adott neuron(csoport) különböző szerepeket játszik az eltérő irányú ingerek feldolgozása során. Ez az „on” és „off” válaszok vonatkozásában is fölmerül, és összhangban van a felszínről, illetve epicranialisan elvezetett „on” és „off” válaszkomplexumok némileg eltérő morfológiájával. Eredményeink azt sugallják, hogy az acetilkolin és muszkarinerg agonistái közvetlen hatást fejtenek ki a szomatoszenzoros információ feldolgozásának folyamatára a barrel kérgen. Ez összhangban van azokkal az irodalmi adatokkal, melyek szerint a nucleus basalis magnocellularis Meynerti kolinerg rostjai gazdagon behálózzák a szomatoszenzoros kéreg testfelszínét reprezentáló régióit (Baskerville *et al.*, 1993) valamint, hogy a NBM ingerlése a szomatoszenzoros kérgi neuronok válaszainak hosszan tartó, acetilkolin mediálta módosulását okozza (Howard and Simons, 1994). Metherrate és munkatársai azt találták, hogy az ACh nem viselkedik általános excitatorikus transzmitterként, csupán a sejtek válaszainak néhány elemét fokozza szelektív módon (Metherrate *et al.*, 1988), amit a mi vizsgálataink is alátámasztanak. Az a tény, hogy a kolinerg farmakonok a válaszok csupán egy komponensének

aktivitását módosítják azt sugallja, hogy az ACh kis számú szinapszison hatékony a szomatoszenzoros információt feldolgozó intracorticalis hálózaton belül. Ismertetett megfigyeléseink hozzájárulhatnak az acetilkolin összetett hatásának tisztázásához és ezen keresztül a kérgi plasztikus folyamatokban betöltött szerepének megértéséhez.



## ÖSSZEFOGLALÁS

Ismertetett kísérleteinkben a felnőttkori, különböző beavatkozások hatására bekövetkező plasztikus változásokat vizsgáltuk rágcsálók elsődleges szomatoszenzoros kérgén. Minden kísérlet során a vibrisszák elhajlítását, azaz természetes ingert alkalmaztunk a válaszok kiváltására.

1. Először a szomatoszenzoros kérgi reprezentációs plaszticitás nervus infraorbitalis roncsolásának következtében létrejövő korai és késői megnyilvánulásait vizsgáltuk. Megállapítottuk, hogy a kérgi topográfia átrendeződése a beavatkozás után röviddel bekövetkezik és az ideg funkciójának visszatérésével párhuzamos folyamatos reorganizációt von maga után. Ennek során az ideg regenerálódásának idején az átmenetileg perifériás input nélkül maradt kérgi terület a szomszédos, kiterjedt reprezentációs területekkel egy átfedő régiót alkot. Mintegy két hónappal a sérülést követően a szenzoros kérgi szomatotopia a kiindulási állapottól alig különbözik.

2. Az idegrendszer integritását megőrizve vizsgáltuk a felnőttkori corticalis plaszticitást második kísérletsorozatunkban. Megállapítottuk, hogy fokozott igénybevétel hatására a szomatoszenzoros kiváltott potenciálok bizonyos komponenseinek latenciája csökken. A kapott eredmények alapján az ingerület kérgi feldolgozásnak a gyorsulására következtettünk az intenzívebb használat következtében. Bajuszszőrök nyírása, tehát szenzoros depriváció ellenkező hatást váltott ki a kiváltott potenciálok dinamikájára. Megfigyeltük, hogy az „on” és „off” válaszok eltérően reagálnak a bemenet változásaira, ami alapján keletkezésükben

eltérő mechanizmusokat feltételezünk.

3. A tapasztalt változások mechanizmusát illetően felmerült az acetilkolin esetleges szerepe. Mivel e neuromodulátor hatásmechanizmusa a kérgi plaszticitás területén nem ismert, a kérdést sejtszintű vizsgálatokkal közelítettük meg. Megállapítottuk, hogy az acetilkolin általában a válaszkomplexumok egyetlen, adott latenciájú komponensére fejtett ki hatást. E hatás mind gátló, mind serkentő jellegű lehet. Az ACh barrel kérgi sejtek kiváltott aktivitását moduláló jellege a stimulus paramétereinek függvényében változott. Az „on” és az „off” válaszok e kísérletben is eltérően reagáltak ugyanazon beavatkozásra.

Fenti eredményeink remélhetőleg hozzájárulnak az idegrendszer felnőttkori plasztikus folyamatainak megértéséhez, s ezen keresztül a magasabbrendű idegi tevékenységekről alkotott elképzeléseink formálódásához.

## SUMMARY

### Plasticity of the primary somatosensory cortex in adult rodents

Life is a long history of sensory experience, in the course of which the nervous system proves capable of adapting to the ever-changing environment as well as to behavioural challenges and pathological alterations. This ability is termed *plasticity*. A fundamental issue in neurobiology is the understanding of the morphological and physiological correlates of these adaptive changes in the nervous system. Controlled alterations of sensory input permit studies of the consequent structural and functional changes, i.e. studies of experience-dependent neural plasticity.

In our experiments we have been studying alterations of functional parameters with electrophysiological methods on the so-called *barrel field* of rodents. This region of the cerebral cortex contains discrete groups of neurons in layer IV, called barrels, which are related one-to-one to the large mystacial vibrissae on the contralateral face. Anteromedially we can find the forepaw representation area adjacent to the barrel field, which is also topographically organized. Despite the strict cortical representation of the body surface on the primary somatosensory cortex (SI), a significant capacity to undergo functional changes in response to alterations in sensory input remains, even in the adult cortex.

First, we investigated the consequences of *infraorbital nerve injury* on the organization of cortical representational maps in adult rats. The infraorbital nerve is



a sensory branch of the trigeminal nerve, that innervates the whisker follicles of the face, so its injury eliminates the input of the contralateral barrel cortex. Recording somatosensory evoked potentials and extracellular unit activity over the barrel field as well as on the adjacent forepaw representation area we present evidence indicating that changes in the *somatotopic map* of the SI appear early after nerve crush. We closely studied the borderline between the physiological representation of the sinus whiskers and the digits. Following the injury, the physiological representation of the digits of the contralateral forepaw extended posterolaterally, occupying a part of the whisker region. The extended physiological representation of the digits, though somewhat shrunken, remained after the reappearance of whisker-evoked responses, forming an overlapping area between the obligate digit and whisker representations. Thus we demonstrate that entire *reorganization* in cortical topography does not take place after nerve regeneration in adult animals.

Then our purpose was to identify physiological correlates of cortical plasticity, however subtle, that arise as a result of milder, nearly natural alterations of sensory experience, leaving the *nervous system intact*. So we examined the changes of somatosensory evoked potentials after increased and a subsequent decreased use of the vibrissae in adult mice. Thus, the animals were first subjected to a behavioural challenge, the radial arm maze, which requires *active use* of the vibrissal system and also motor skills. Their whiskers were then trimmed to create a state of *sensory deprivation*. Furthermore, to follow activity-dependent changes, their time course or reversibility, it was desirable to apply a technique that allow repeated measurements on the same group of animals. Therefore, we applied the minimally invasive *epicranial evoked potential recording* method, which proved to be sufficient for repeated use. The consequences of

each alteration were measured above the primary somatosensory and motor cortices of the contralateral hemisphere. The latencies of the evoked potentials were found to shorten after the behavioural challenge involving the vibrissal apparatus. Sensory deprivation achieved by whisker trimming resulted in a partial reversal of the changes observed after increased activity. Some derived parameters imply that cortical information processing speeds up as a result of experience, while decreased activity has the opposite effect.

It is established today that several neurotransmitter systems play an important role in cortical plasticity, but their way of action is still unknown. In our third set of experiments we have investigated the effects of *acetyl-choline* and its agonists, as well as antagonists, on the *evoked activity of cortical neurons*, hoping to get closer to its mechanisms of action in cortical plasticity as well. We applied the drugs on the barrel cortex by *pressure-microinjection* while recording multi-unit activity extracellularly. The stimulus was bending the whiskers in different directions. We have found that the cholinergic agents usually influence only one component of the evoked response consisting of 2-4 latency components. Their effect seemed to be dependent on the stimulus parameters, especially its direction. These data add some new details to our knowledge on the modulating action of acetyl-choline in the barrel cortex.

Our results demonstrate that the nervous system is capable of adaptive changes, such as reorganization of cortical maps or change of the dynamics of the evoked potentials at adult age and these functional alterations are detectable and traceable even by minimally invasive physiological methods through repeated measurements on the same group of animals.

## RÖVIDÍTÉSEK ÉS IDEGEN KIFEJEZÉSEK MAGYARÁZATA

$\alpha, \beta, \gamma, \delta$	a sorok közé ékelődő 4 szinusz-szór jelölése
2-DG	2-deoxiglükóz
ACh	acetilkolin
AChE	acetilkolin-észteráz
ad libitum	szabadon hozzáférhető
A-E	az 5 vibrissza-sor jelölése
AGl	lateralis agranularis zóna
AGm	medialis agranularis zóna
Am	amygdala
AMPA	$\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-izoxalon propionát
arc	ív, az egyes vibrissza-sorok azonos sorszámú tagjai alkotják
barrel field	a barrelek által benépesített parietalis kérgi régió
barrel	hordó, itt: az elsődleges szomatoszenzoros kéreg IV. rétegében elhelyezkedő, diszkrét sejtcsoportok
BDNF	<i>brain-derived neurotrophic factor</i>
BM	nucleus basalis magnocellularis
BMC	bicucullin-metoklorid
BSTC	agytörzsi trigeminalis komplexum
BTN	agytörzsi trigeminalis magvak
CC	ellenoldali kéreg
circular ending	körkörös idegvégződés
common fur	pofaszőrzet
core	a barrel belseje, amennyiben sejt denz
CRE	<i>cAMP-response element</i>
crush	roncsolás
Cu	nucleus cuneiformis
D1-5	a lábujjak jelölése, ahol a számozás a pollextől indul
D-AP5	2-amino-5-phosphonovalerát
DBh	Broca-féle diagonalis köteg, horizontális rész
DBv	Broca-féle diagonalis köteg, verticalis rész
dfl	a mellső láb dorsalis felszíne
dflp	a mellső mancs dorsalis felszíne



DVN	mély vibrisszális ideg
DZ	dysgranularis zóna
FBP	elülső buccalis párna
FL	mellső láb
foot	láb
forepaw	mellső mancs
Fr1-3	frontalis cortex
free ending	szabad idegvégződés
FS	gyors tüzelésű neuron
GABA	gamma-aminovajsav
GAD	glutaminsav-dekarboxiláz
GFAP	gliális fibrilláris savas protein
Ha	habenula
Hi	hippocampus
hindlimb	hátsó láb
hindpaw	hátsó mancs
HL	hátsó láb
hm	hátsó láb izomzata
hollow	üreg, a barrel belseje, amennyiben sejtszegény
I, II, III, IV, V, VI	a neocortex rétegei
i.p.	intraperitonealis
IB	intrinsic <i>burst</i> aktivitást mutató neuron
ION	nervus infraorbitalis
IPN	nucleus interpeduncularis
L	lateraris
lanceolate ending	lándzsahegy idegvégződés
LDT	nucleus tegmentalis, laterodorsalis rész
Lh	lateralis hypothalamus
LJ	alsó állkapocs
LL	alsó ajak
LTD	<i>long term depression</i>
LTP	<i>long term potentiation</i>
MaPO	nucleus preopticus magnocellularis
Merkel ending	Merkel-test
MI	elsődleges motoros kéreg

MSI	vibrisszális motoros kéreg
N	orr
n. V.	nervus trigeminus
n. VII.	nervus facialis
NBM	nucleus basalis magnocellularis Meynerti
NCAM	idegi sejtkapcsoló molekula
NGF	idegnövekedési faktor
NMDA	N-metil-D-aszparaginát
nPr	nucleus principalis nervi trigemini
nucl. VII.	nucleus nervi facialis
OB	bulbus olfactorius
Oc1-2	occipitalis cortex
p	tenyér
P0	a születés napja, azaz az első postnatalis nap
P1, P2, stb.	a postnatalis élet második, harmadik, stb. napja
PA	plazminogén aktivátor
Par1	parietalis cortex, area 1 (elsődleges szomatoszenzoros kéreg)
Par2	parietalis cortex, area 2 (szupplementer szomatoszenzoros kéreg)
PB	nucleus parabrachialis
pl	picoliter
PMBSF	posteromedialis barrel subfield
PO	nucleus posterior thalami
PoM	nucleus posterior thalami, rostralis rész
PONS	híd
PSTH	peristimulus idő hisztogram
PW	principális vibrissa
R	rostralis
reticular ending	hálózatos végződés
RF	receptív mező
row	sor, a vibrisszák esetében A-tól E-ig jelöljük
RS	rendszeres tüzelésű neuron
RV	kis, rostralis vibrisszák
SC	colliculus superior
SI	elsődleges szomatoszenzoros kéreg

SII	másodlagos szomatoszenzoros kéreg
snC	subnucleus caudalis
snI	subnucleus interpolaris
snO	subnucleus oralis
spike	akciós potenciál
SVN	felszínes vibrisszális ideg
t	pollex, azaz hüvelykujj
Th	thalamus
tPA	szöveti típusú plazminogén aktivátor
transectio	átvágás
trunk	törzs
UL	felső ajak
uPA	urokináz típusú plazminogén aktivátor
upper lip	felső ajak
UZ	<i>unresponsive</i> , vagyis ingerlésre nem válaszoló zóna
V	ventralis
VB	thalamus ventrobasalis komplexuma
vfl	a mellső láb ventralis felszíne
vibrissza	bajusz
VL	ventrolateralis thalamus
VPM	nucleus ventralis posteromedialis thalami
VTA	ventralis tegmentalis area
w	csukló
wall	fal, a barrel sejtdenz gyűrűje

## KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Ezúton is szeretném megköszönni Dr. Toldi Józsefnek, tanáromnak, hogy az elmúlt 10 évben előmeneteletem segítette, munkám feltételeit biztosította és minden téren támogatott. Önzetlenül tanított, s a legnehezebb időkben is bízott bennem. Mindig számíthattam tanácsaira szakmai kérdésekben, ezen felül bármilyen jellegű problémámhoz is nyitott szívvel és szeretettel viszonyult. Példát mutatott a kérdésfeltevés és a tudományos problémákhoz való viszonyulás terén éppúgy, mint a magánéletet illetően. Segítsége nélkül ez a munka nem jöhetett volna létre.

Köszönöm Dr. Fehér Ottó professzor úrnak hasznos javaslatait az engem érdeklő tudományos problémák megközelítése terén, illetve elkészült kézírataim kritikus olvasását.

Köszönöm Dr. Farkas Tamásnak és Dr. Kis Zsoltnak, a kísérletekben nyújtott sok segítséget és bátorítást, valamint, hogy közös munkáinkat ezen értekezésben felhasználhattam.

Köszönöm Gyulai Ferenc mérnök úrnak baráti támogatását és a sok segítséget a technikai nehézségek áthidalásában.

Köszönöm Berkó Anikónak türelmét és önzetlen hozzáállását a gyakran előforduló számítástechnikai, informatikai problémákhoz, valamint Dr. Varga Csabának a kellemes hangulat megteremtését.

Köszönöm Huszta Sándor rengeteg segítségét a könyvtározás terén.

Köszönöm Borbély Emőke és Süle Zoltán szakdolgozó hallgatók segítőkészségét és támogatását, valamint ráfordított idejüket az értekezés megírása során.

Köszönöm Dr. Rojik Imre és Pap Gabi tanításait a szövettani technikák terén.

Köszönöm Veketyné Váradi Margitnak, hogy megértő és figyelmes módon intézte laborunk életének hivatalos ügyeit.

Köszönöm Vecsernyés Vincéné Ági és Mészáros Gabi segítségét a kísérleti állatokkal való foglalkozást, gondozást illetően.

Köszönöm Zódi Mihályné Katikának, az Összehasonlító Élettani Tanszék minden dolgozójának, Szőke Pista bácsinak, Peták Antalnak és Lehotai Józsefnek minden kedvességét.



## IRODALOMJEGYZÉK

- 1 Agmon, A. and Connors, B.W. (1992) Correlation between intrinsic firing patterns and thalamocortical synaptic responses of neurons in mouse barrel cortex, *J Neurosci* 12(1): 319-329.
- 2 Agmon, A., Hollrigel, G. and O'Dowd, D.K. (1996) Functional GABAergic synaptic connection in neonatal mouse barrel cortex, *J Neurosci* 16(15): 4684-4695.
- 3 Ahissar, E., Sosnik, R. and Haidarliu, S. (2000) Transformation from temporal to rate coding in a somatosensory thalamocortical pathway, *Nature* 406(6793): 302-306.
- 4 Akers, R.M. and Killackey, H.P. (1978) Organization of corticocortical connections in the parietal cortex of the rat, *J Comp Neurol* 181(3): 513-537.
- 5 Akhtar, N.D. and Land, P.W. (1991) Activity-dependent regulation of glutamic acid decarboxylase in the rat barrel cortex: effects of neonatal versus adult sensory deprivation, *J Comp Neurol* 307(2): 200-213.
- 6 Aldskogius, H. and Arvidsson, J. (1978) Nerve cell degeneration and death in the trigeminal ganglion of the adult rat following peripheral nerve transection, *J Neurocytol* 7(2): 229-250.
- 7 Alessandri, B., Vonau, M.H. and Classen, W. (1994) The use of an unbaited radial maze in neurotoxicology: II. Sensory inputs, general malaise and locomotor activity, *Neurotoxicology* 15(2): 359-370.
- 8 Armstrong-James, M., Diamond, M.E. and Ebner, F.F. (1994) An innocuous bias in whisker use in adult rats modifies receptive fields of barrel cortex neurons, *J Neurosci* 14(11 Pt 2): 6978-6991.
- 9 Armstrong-James, M. and Fox, K. (1987) Spatiotemporal convergence and divergence in the rat S1 "barrel" cortex, *J Comp Neurol* 263(2): 265-281.
- 10 Armstrong-James, M., Fox, K. and Das-Gupta, A. (1992) Flow of excitation within rat barrel cortex on striking a single vibrissa, *J Neurophysiol* 68(4): 1345-1358.

- 11 Arvidsson, J. (1982) Somatotopic organization of vibrissae afferents in the trigeminal sensory nuclei of the rat studied by transganglionic transport of HRP, *J Comp Neurol* 211(1): 84-92.
- 12 Arvidsson, J. and Johansson, K. (1988) Changes in the central projection pattern of vibrissae innervating primary sensory neurons after peripheral nerve injury in the rat, *Neurosci Lett* 84(2): 120-124.
- 13 Asanuma, H., Larsen, K.D. and Zarzecki, P. (1979) Peripheral input pathways projecting to the motor cortex in the cat, *Brain Res* 172(2): 197-208.
- 14 Baskerville, K.A., Chang, H.T. and Herron, P. (1993) Topography of cholinergic afferents from the nucleus basalis of Meynert to representational areas of sensorimotor cortices in the rat, *J Comp Neurol* 335(4): 552-562.
- 15 Baskerville, K.A., Schweitzer, J.B. and Herron, P. (1997) Effects of cholinergic depletion on experience-dependent plasticity in the cortex of the rat, *Neuroscience* 80(4): 1159-1169.
- 16 Batuev, A.S. (1989) Cortical sensorimotor integration: a hypothesis, *Int J Neurosci* 44(1-2): 53-57.
- 17 Batuev, A.S., Alexandrov, A.A., Scheynikov, N.A., Kcharazia, V.N. and Chan, C.A. (1989) The role of inhibitory processes in the formation of functional properties of neurons in vibrissal projection zone of the cat somatosensory cortex, *Exp Brain Res* 76(1): 198-206.
- 18 Bear, M.F. and Kirkwood, A. (1993) Neocortical long-term potentiation, *Curr Opin Neurobiol* 3(2): 197-202.
- 19 Bear, M.F. and Malenka, R.C. (1994) Synaptic plasticity: LTP and LTD, *Curr Opin Neurobiol* 4(3): 389-399.
- 20 Belford, G.R. and Killackey, H.P. (1980) The sensitive period in the development of the trigeminal system of the neonatal rat, *J Comp Neurol* 193(2): 335-350.
- 21 Bogdanovic, N., Islam, A., Nilsson, L., Bergstrom, L., Winblad, B. and Adem, A. (1993) Effects of nucleus basalis lesion on muscarinic receptor subtypes, *Exp Brain Res* 97(2): 225-232.

- 22 Brattgard, S.-O. (1952) The importance of adequate stimulation for the chemical composition of retinal ganglion cells during early postnatal development, *Acta radiol., Stockh. Suppl.* 96: 1-80.
- 23 Brecht, M., Preilowski, B. and Merzenich, M.M. (1997) Functional architecture of the mystacial vibrissae, *Behav Brain Res* 84(1-2): 81-97.
- 24 Byrne, J.A. and Calford, M.B. (1991) Short-term expansion of receptive fields in rat primary somatosensory cortex after hindpaw digit denervation, *Brain Res* 565(2): 218-224.
- 25 Calford, M.B. and Tweedale, R. (1988) Immediate and chronic changes in responses of somatosensory cortex in adult flying-fox after digit amputation, *Nature* 332(6163): 446-448.
- 26 Calford, M.B. and Tweedale, R. (1991a) Acute changes in cutaneous receptive fields in primary somatosensory cortex after digit denervation in adult flying fox, *J Neurophysiol* 65(2): 178-187.
- 27 Calford, M.B. and Tweedale, R. (1991b) C-fibres provide a source of masking inhibition to primary somatosensory cortex, *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 243(1308): 269-275.
- 28 Carvell, G.E. and Simons, D.J. (1990) Biometric analyses of vibrissal tactile discrimination in the rat, *J Neurosci* 10(8): 2638-2648.
- 29 Carvell, G.E. and Simons, D.J. (1995) Task- and subject-related differences in sensorimotor behavior during active touch, *Somatosens Mot Res* 12(1): 1-9.
- 30 Chapin, J.K. and Lin, C.S. (1984) Mapping the body representation in the SI cortex of anesthetized and awake rats, *J Comp Neurol* 229(2): 199-213.
- 31 Chiaia, N.L., Rhoades, R.W. and Bennett-Clarke, C.A. (1995) Neonatal infraorbital nerve transection and blockade of axoplasmic transport reduce expression of acetylcholinesterase by thalamocortical axons, *Brain Res Dev Brain Res* 84(2): 271-277.
- 32 Chiaia, N.L., Rhoades, R.W., Bennett-Clarke, C.A., Fish, S.E. and Killackey, H.P. (1991a) Thalamic processing of vibrissal information in the rat. I. Afferent input to the medial ventral posterior and posterior nuclei, *J Comp Neurol* 314(2): 201-216.

- 33 Chiaia, N.L., Rhoades, R.W., Fish, S.E. and Killackey, H.P. (1991b) Thalamic processing of vibrissal information in the rat: II. Morphological and functional properties of medial ventral posterior nucleus and posterior nucleus neurons, *J Comp Neurol* 314(2): 217-236.
- 34 Chow, K.L. (1973) Neuronal changes in the visual system following visual deprivation. In *Handbook of sensory physiology*, vol. VII/3 edited., pp. 599-627, Springer, Berlin.
- 35 Chow, K.L., Riesen, A.H. and Newell, F.W. (1957) Degeneration of retinal ganglion cells in infant chimpanzees reared in darkness, *J Comp Neurol* 102: 597-606.
- 36 Clarey, J.C., Tweedale, R. and Calford, M.B. (1996) Interhemispheric modulation of somatosensory receptive fields: evidence for plasticity in primary somatosensory cortex, *Cereb Cortex* 6(2): 196-206.
- 37 Connor, D.J., Thal, L.J., Mandel, R.J., Langlais, P.J. and Masliah, E. (1992) Independent effects of age and nucleus basalis magnocellularis lesion: maze learning, cortical neurochemistry, and morphometry, *Behav Neurosci* 106(5): 776-788.
- 38 Cook, W.H., Walker, J.H. and Barr, M.L. (1951) A cytological study of transneuronal atrophy in the cat and rabbit, *J Comp Neurol* 94: 267-292.
- 39 Dawson, D.R. and Killackey, H.P. (1987) The organization and mutability of the forepaw and hindpaw representations in the somatosensory cortex of the neonatal rat, *J Comp Neurol* 256(2): 246-256.
- 40 Delacour, J., Houcine, O. and Costa, J.C. (1990) Evidence for a cholinergic mechanism of "learned" changes in the responses of barrel field neurons of the awake and undrugged rat, *Neuroscience* 34(1): 1-8.
- 41 Diamond, M.C., Law, F., Rhodes, H., Lindner, B., Rosenzweig, M.R., Krech, D. and Bennett, E.L. (1966) Increases in cortical depth and glia numbers in rats subjected to enriched environment, *J Comp Neurol* 128(1): 117-126.
- 42 Diamond, M.C., Lindner, B., Johnson, R., Bennett, E.L. and Rosenzweig, M.R. (1975) Differences in occipital cortical synapses from environmentally enriched, impoverished, and standard colony rats, *J Neurosci Res* 1(2): 109-119.



- 43 Diamond, M.E., Armstrong-James, M. and Ebner, F.F. (1993) Experience-dependent plasticity in adult rat barrel cortex, *Proc Natl Acad Sci U S A* 90(5): 2082-2086.
- 44 Dietrich, W.D., Durham, D., Lowry, O.H. and Woolsey, T.A. (1982) "Increased" sensory stimulation leads to changes in energy-related enzymes in the brain, *J Neurosci* 2(11): 1608-1613.
- 45 Donoghue, J.P. and Parham, C. (1983) Afferent connections of the lateral agranular field of the rat motor cortex, *J Comp Neurol* 217(4): 390-404.
- 46 Donoghue, J.P. and Sanes, J.N. (1987) Peripheral nerve injury in developing rats reorganizes representation pattern in motor cortex, *Proc Natl Acad Sci U S A* 84(4): 1123-1126.
- 47 Donoghue, J.P., Suner, S. and Sanes, J.N. (1990) Dynamic organization of primary motor cortex output to target muscles in adult rats. II. Rapid reorganization following motor nerve lesions, *Exp Brain Res* 79(3): 492-503.
- 48 Donoghue, J.P. and Wise, S.P. (1982) The motor cortex of the rat: cytoarchitecture and microstimulation mapping, *J Comp Neurol* 212(1): 76-88.
- 49 Dumler, I., Petri, T. and Schleuning, W.D. (1994) Induction of c-fos gene expression by urokinase-type plasminogen activator in human ovarian cancer cells, *FEBS Lett* 343(2): 103-106.
- 50 Dykes, R.W., Landry, P., Metherate, R. and Hicks, T.P. (1984) Functional role of GABA in cat primary somatosensory cortex: shaping receptive fields of cortical neurons, *J Neurophysiol* 52(6): 1066-1093.
- 51 Ego-Stengel, V., Shulz, D.E., Haidarliu, S., Sosnik, R. and Ahissar, E. (2001) Acetylcholine-dependent induction and expression of functional plasticity in the barrel cortex of the adult rat, *J Neurophysiol* 86(1): 422-437.
- 52 Fibiger, H.C. (1982a) The organization and some projections of cholinergic neurons of the mammalian forebrain, *Brain Res* 257(3): 327-388.
- 53 Fibiger, H.C. (1982b) The organization and some projections of cholinergic neurons of the mammalian forebrain, *Brain Res Rev* 4: 327-388.

- 54 Fox, K., Henley, J. and Isaac, J. (1999) Experience-dependent development of NMDA receptor transmission, *Nat Neurosci* 2(4): 297-299.
- 55 Fuchs, J.L. and Salazar, E. (1998) Effects of whisker trimming on GABA(A) receptor binding in the barrel cortex of developing and adult rats, *J Comp Neurol* 395(2): 209-216.
- 56 Glazewski, S. (1998) Experience-dependent changes in vibrissae evoked responses in the rodent barrel cortex, *Acta Neurobiol Exp (Warsz)* 58(4): 309-320.
- 57 Glazewski, S., McKenna, M., Jacquin, M. and Fox, K. (1998) Experience-dependent depression of vibrissae responses in adolescent rat barrel cortex, *Eur J Neurosci* 10(6): 2107-2116.
- 58 Grant, G. and Arvidsson, J. (1975) Transganglionic degeneration in trigeminal primary sensory neurons, *Brain Res* 95(2-3): 265-279.
- 59 Green, E.C. (1955) *Anatomy of the Rat*. Hafner Publishing Co., New York.
- 60 Gu, Q. (1995) Involvement of nerve growth factor in visual cortex plasticity, *Rev Neurosci* 6(4): 329-351.
- 61 Gu, Q. (2002) Neuromodulatory transmitter systems in the cortex and their role in cortical plasticity, *Neuroscience* 111(4): 815-835.
- 62 Guic-Robles, E., Valdivieso, C. and Guajardo, G. (1989) Rats can learn a roughness discrimination using only their vibrissal system, *Behav Brain Res* 31(3): 285-289.
- 63 Hasselmo, M.E., Anderson, B.P. and Bower, J.M. (1992) Cholinergic modulation of cortical associative memory function, *J Neurophysiol* 67(5): 1230-1246.
- 64 Hebb, D.O. (1937) The innate organization of visual activity: I. Perception of figures by rats raised in total darkness, *J Comp Neurol* 51: 101-126.
- 65 Herkenham, M. (1980) Laminar organization of thalamic projections to the rat neocortex, *Science* 207(4430): 532-535.

- 66 Howard, M.A., 3rd and Simons, D.J. (1994) Physiologic effects of nucleus basalis magnocellularis stimulation on rat barrel cortex neurons, *Exp Brain Res* 102(1): 21-33.
- 67 Hubel, D.H. and Wiesel, T.N. (1970) The period of susceptibility to the physiological effects of unilateral eye closure in kittens, *J Physiol* 206(2): 419-436.
- 68 Ito, M. (1988) Response properties and topography of vibrissa-sensitive VPM neurons in the rat, *J Neurophysiol* 60(4): 1181-1197.
- 69 Jacobs, S.E. and Juliano, S.L. (1995) The impact of basal forebrain lesions on the ability of rats to perform a sensory discrimination task involving barrel cortex, *J Neurosci* 15(2): 1099-1109.
- 70 Jacquin, M.F., Golden, J. and Panneton, W.M. (1988) Structure and function of barrel 'precursor' cells in trigeminal nucleus principalis, *Brain Res* 471(2): 309-314.
- 71 Jacquin, M.F. and Rhoades, R.W. (1990) Cell structure and response properties in the trigeminal subnucleus oralis, *Somatosens Mot Res* 7(3): 265-288.
- 72 Jacquin, M.F., Wiegand, M.R. and Renehan, W.E. (1990) Structure-function relationships in rat brain stem subnucleus interpolaris. VIII. Cortical inputs, *J Neurophysiol* 64(1): 3-27.
- 73 Jensen, K.F. and Killackey, H.P. (1987) Terminal arbors of axons projecting to the somatosensory cortex of the adult rat. I. The normal morphology of specific thalamocortical afferents, *J Neurosci* 7(11): 3529-3543.
- 74 Kaas, J.H., Krubitzer, L.A., Chino, Y.M., Langston, A.L., Polley, E.H. and Blair, N. (1990) Reorganization of retinotopic cortical maps in adult mammals after lesions of the retina, *Science* 248(4952): 229-231.
- 75 Kaneko, T., Caria, M.A. and Asanuma, H. (1994) Information processing within the motor cortex. I. Responses of morphologically identified motor cortical cells to stimulation of the somatosensory cortex, *J Comp Neurol* 345(2): 161-171.
- 76 Keller, A., Weintraub, N.D. and Miyashita, E. (1996) Tactile experience determines the organization of movement representations in rat motor

cortex, *Neuroreport* 7(14): 2373-2378.

- 77 Killackey, H.P. (1983) The somatosensory cortex of the rodent, *Trends Neurosci.*
- 78 Killackey, H.P., Belford, G., Ryugo, R. and Ryugo, D.K. (1976) Anomalous organization of thalamocortical projections consequent to vibrissae removal in the newborn rat and mouse, *Brain Res* 104(2): 309-315.
- 79 Killackey, H.P. and Belford, G.R. (1980) Central correlates of peripheral pattern alterations in the trigeminal system of the rat, *Brain Res* 183(1): 205-210.
- 80 Killackey, H.P., Ivy, G.O. and Cunningham, T.J. (1978) Anomalous organization of SMI somatotopic map consequent to vibrissae removal in the newborn rat, *Brain Res* 155(1): 136-140.
- 81 Killackey, H.P., Rhoades, R.W. and Bennett-Clarke, C.A. (1995) The formation of a cortical somatotopic map, *Trends Neurosci* 18(9): 402-407.
- 82 Koralek, K.A., Jensen, K.F. and Killackey, H.P. (1988) Evidence for two complementary patterns of thalamic input to the rat somatosensory cortex, *Brain Res* 463(2): 346-351.
- 83 Kossut, M. (1992) Plasticity of the barrel cortex neurons, *Prog Neurobiol* 39(4): 389-422.
- 84 Kossut, M. (1998) Experience-dependent changes in function and anatomy of adult barrel cortex, *Exp Brain Res* 123(1-2): 110-116.
- 85 Kossut, M., Stewart, M.G., Siucinska, E., Bourne, R.C. and Gabbott, P.L. (1991) Loss of gamma-aminobutyric acid (GABA) immunoreactivity from mouse first somatosensory (SI) cortex following neonatal, but not adult, denervation, *Brain Res* 538(1): 165-170.
- 86 Kreutzberg, G.W. (1995) Reaction of the neuronal cell body to axonal damage. In *The Axon* edited by S. Waxmann, *et al.*, pp. 355-374, Oxford University Press, New York.
- 87 Kurosawa, M., Sato, A. and Sato, Y. (1989) Stimulation of the nucleus basalis of Meynert increases acetylcholine release in the cerebral cortex in rats,



- 88 Kyriazi, H.T., Carvell, G.E., Brumberg, J.C. and Simons, D.J. (1996) Quantitative effects of GABA and bicuculline methiodide on receptive field properties of neurons in real and simulated whisker barrels, *J Neurophysiol* 75(2): 547-560.
- 89 Kyriazi, H.T., Carvell, G.E. and Simons, D.J. (1994) OFF response transformations in the whisker/barrel system, *J Neurophysiol* 72(1): 392-401.
- 90 Lamour, Y., Dutar, P., Jobert, A. and Dykes, R.W. (1988) An iontophoretic study of single somatosensory neurons in rat granular cortex serving the limbs: a laminar analysis of glutamate and acetylcholine effects on receptive-field properties, *J Neurophysiol* 60(2): 725-750.
- 91 Land, P.W. and Simons, D.J. (1985) Metabolic activity in Sml cortical barrels of adult rats is dependent on patterned sensory stimulation of the mystacial vibrissae, *Brain Res* 341(1): 189-194.
- 92 Lendvai, B., Stern, E.A., Chen, B. and Svoboda, K. (2000) Experience-dependent plasticity of dendritic spines in the developing rat barrel cortex in vivo, *Nature* 404(6780): 876-881.
- 93 Li, C.X., Waters, R.S., McCandlish, C.A. and Johnson, E.F. (1996) Electrical stimulation of a forepaw digit increases the physiological representation of that digit in layer IV of SI cortex in rat, *Neuroreport* 7(14): 2395-2400.
- 94 Lichtenstein, S.H., Carvell, G.E. and Simons, D.J. (1990) Responses of rat trigeminal ganglion neurons to movements of vibrissae in different directions, *Somatosens Mot Res* 7(1): 47-65.
- 95 Liu, Y., Jia, W., Gu, Q. and Cynader, M. (1994) Involvement of muscarinic acetylcholine receptors in regulation of kitten visual cortex plasticity, *Brain Res Dev Brain Res* 79(1): 63-71.
- 96 Lu, S.M. and Lin, R.C. (1993) Thalamic afferents of the rat barrel cortex: a light- and electron-microscopic study using Phaseolus vulgaris leucoagglutinin as an anterograde tracer, *Somatosens Mot Res* 10(1): 1-16.
- 97 Lysakowski, A., Wainer, B.H., Bruce, G. and Hersh, L.B. (1989) An atlas of the

regional and laminar distribution of choline acetyltransferase immunoreactivity in rat cerebral cortex, *Neuroscience* 28(2): 291-336.

- 98 Ma, P.M. (1991) The barrelettes--architectonic vibrissal representations in the brainstem trigeminal complex of the mouse. I. Normal structural organization, *J Comp Neurol* 309(2): 161-199.
- 99 McCormick, D.A., Connors, B.W., Lighthall, J.W. and Prince, D.A. (1985) Comparative electrophysiology of pyramidal and sparsely spiny stellate neurons of the neocortex, *J Neurophysiol* 54(4): 782-806.
- 100 Merzenich, M.M., Kaas, J.H., Wall, J.T., Sur, M., Nelson, R.J. and Felleman, D.J. (1983) Progression of change following median nerve section in the cortical representation of the hand in areas 3b and 1 in adult owl and squirrel monkeys, *Neuroscience* 10(3): 639-665.
- 101 Methner, R., Tremblay, N. and Dykes, R.W. (1988) The effects of acetylcholine on response properties of cat somatosensory cortical neurons, *J Neurophysiol* 59(4): 1231-1252.
- 102 Micheva, K.D. and Beaulieu, C. (1995a) An anatomical substrate for experience-dependent plasticity of the rat barrel field cortex, *Proc Natl Acad Sci U S A* 92(25): 11834-11838.
- 103 Micheva, K.D. and Beaulieu, C. (1995b) Neonatal sensory deprivation induces selective changes in the quantitative distribution of GABA-immunoreactive neurons in the rat barrel field cortex, *J Comp Neurol* 361(4): 574-584.
- 104 Miyashita, E. and Hamada, Y. (1996) The 'functional connection' of neurones in relation to behavioural states in rats, *Neuroreport* 7(14): 2407-2411.
- 105 Miyashita, E., Keller, A. and Asanuma, H. (1994) Input-output organization of the rat vibrissal motor cortex, *Exp Brain Res* 99(2): 223-232.
- 106 Mrzljak, L., Levey, A.I. and Goldman-Rakic, P.S. (1993) Association of m1 and m2 muscarinic receptor proteins with asymmetric synapses in the primate cerebral cortex: morphological evidence for cholinergic modulation of excitatory neurotransmission, *Proc Natl Acad Sci U S A* 90(11): 5194-5198.
- 107 Nakajima, K., Reddington, M., Kohsaka, S. and Kreutzberg, G.W. (1996) Induction of urokinase-type plasminogen activator in rat facial nucleus by

axotomy of the facial nerve, *J Neurochem* 66(6): 2500-2505.

108 Olton, D.S. (1977) Spatial memory, *Sci Am* 236(6): 82-84, 89-94, 96, 98.

109 Olton, D.S. (1987) The radial arm maze as a tool in behavioral pharmacology, *Physiol Behav* 40(6): 793-797.

110 Pasternak, J.R. and Woolsey, T.A. (1975) The number, size and spatial distribution of neurons in lamina IV of the mouse Sml neocortex, *J Comp Neurol* 160(3): 291-306.

111 Prakash, N., Cohen-Cory, S. and Frostig, R.D. (1996) RAPID and opposite effects of BDNF and NGF on the functional organization of the adult cortex in vivo, *Nature* 381(6584): 702-706.

112 Rasmusson, D.D. (1982) Reorganization of raccoon somatosensory cortex following removal of the fifth digit, *J Comp Neurol* 205(4): 313-326.

113 Rasmusson, D.D. (1993) Cholinergic modulation of sensory information, *Prog Brain Res* 98: 357-364.

114 Rema, V., Armstrong-James, M. and Ebner, F.F. (1998) Experience-dependent plasticity of adult rat S1 cortex requires local NMDA receptor activation, *J Neurosci* 18(23): 10196-10206.

115 Rhoades, R.W., Belford, G.R. and Killackey, H.P. (1987) Receptive-field properties of rat ventral posterior medial neurons before and after selective kainic acid lesions of the trigeminal brain stem complex, *J Neurophysiol* 57(5): 1577-1600.

116 Rice, F.L. (1993) Structure, vascularization, and innervation of the mystacial pad of the rat as revealed by the lectin Griffonia simplicifolia, *J Comp Neurol* 337(3): 386-399.

117 Rice, F.L., Kinnman, E., Aldskogius, H., Johansson, O. and Arvidsson, J. (1993) The innervation of the mystacial pad of the rat as revealed by PGP 9.5 immunofluorescence, *J Comp Neurol* 337(3): 366-385.

118 Rice, F.L., Mance, A. and Munger, B.L. (1986) A comparative light microscopic analysis of the sensory innervation of the mystacial pad. I. Innervation of

vibrissal follicle-sinus complexes, *J Comp Neurol* 252(2): 154-174.

- 119 Riesen, A.H. (1975) Electrophysiological changes after sensory deprivation. In *The developmental neuropsychology of sensory deprivation* edited., pp. 153-168, Academic Press, New York.
- 120 Rohlmann, A., Laskawi, R., Hofer, A., Dermietzel, R. and Wolff, J.R. (1994) Astrocytes as rapid sensors of peripheral axotomy in the facial nucleus of rats, *Neuroreport* 5(4): 409-412.
- 121 Rohlmann, A., Laskawi, R., Hofer, A., Dobo, E., Dermietzel, R. and Wolff, J.R. (1993) Facial nerve lesions lead to increased immunostaining of the astrocytic gap junction protein (connexin 43) in the corresponding facial nucleus of rats, *Neurosci Lett* 154(1-2): 206-208.
- 122 Ronn, L.C., Berezin, V. and Bock, E. (2000) The neural cell adhesion molecule in synaptic plasticity and ageing, *Int J Dev Neurosci* 18(2-3): 193-199.
- 123 Sachdev, R.N., Lu, S.M., Wiley, R.G. and Ebner, F.F. (1998) Role of the basal forebrain cholinergic projection in somatosensory cortical plasticity, *J Neurophysiol* 79(6): 3216-3228.
- 124 Sanes, J.N., Suner, S. and Donoghue, J.P. (1990) Dynamic organization of primary motor cortex output to target muscles in adult rats. I. Long-term patterns of reorganization following motor or mixed peripheral nerve lesions, *Exp Brain Res* 79(3): 479-491.
- 125 Sanes, J.N., Suner, S., Lando, J.F. and Donoghue, J.P. (1988) Rapid reorganization of adult rat motor cortex somatic representation patterns after motor nerve injury, *Proc Natl Acad Sci U S A* 85(6): 2003-2007.
- 126 Schiffman, H.R., Lore, R., Passafiume, J. and Neeb, R. (1970) Role of vibrissae for depth perception in the rat (*Rattus norvegicus*), *Anim Behav* 18(2): 290-292.
- 127 Seeds, N.W., Williams, B.L. and Bickford, P.C. (1995) Tissue plasminogen activator induction in Purkinje neurons after cerebellar motor learning, *Science* 270(5244): 1992-1994.
- 128 Simons, D.J. (1978) Response properties of vibrissa units in rat SI somatosensory neocortex, *J Neurophysiol* 41(3): 798-820.



- 129 Simons, D.J. and Land, P.W. (1987) Early experience of tactile stimulation influences organization of somatic sensory cortex, *Nature* 326(6114): 694-697.
- 130 Skangiel-Kramska, J., Glazewski, S., Jablonska, B., Siucinska, E. and Kossut, M. (1994) Reduction of GABAA receptor binding of [3H]muscimol in the barrel field of mice after peripheral denervation: transient and long-lasting effects, *Exp Brain Res* 100(1): 39-46.
- 131 Streit, W.J., Graeber, M.B. and Kreutzberg, G.W. (1988) Functional plasticity of microglia: a review, *Glia* 1(5): 301-307.
- 132 Szentagothai, J. (1975) The 'module-concept' in cerebral cortex architecture, *Brain Res* 95(2-3): 475-496.
- 133 Toldi, J., Laskawi, R., Landgrebe, M. and Wolff, J.R. (1996) Biphasic reorganization of somatotopy in the primary motor cortex follows facial nerve lesions in adult rats, *Neurosci Lett* 203(3): 179-182.
- 134 Tracey, D.J. and Waite, P.M. (1995) Somatosensory System. In *The Rat Nervous System* edited by G. Paxinos. pp. 689-704, Academic Press, Inc., San Diego.
- 135 Travers, J.B. and Norgren, R. (1983) Afferent projections to the oral motor nuclei in the rat, *J Comp Neurol* 220(3): 280-298.
- 136 Troncoso, E., Muller, D., Czellar, S. and Zoltan Kiss, J. (2000) Epicranial sensory evoked potential recordings for repeated assessment of cortical functions in mice, *J Neurosci Methods* 97(1): 51-58.
- 137 Valverde, F. (1967) Apical dendritic spines of the visual cortex and light deprivation in the mouse, *Exp Brain Res* 3(4): 337-352.
- 138 Van der Loos, H. and Woolsey, T.A. (1973) Somatosensory cortex: structural alterations following early injury to sense organs, *Science* 179(71): 395-398.
- 139 Waite, P.M. (1984) Rearrangement of neuronal responses in the trigeminal system of the rat following peripheral nerve section, *J Physiol* 352: 425-445.

- 140 Waite, P.M.E. (1995) Trigeminal Sensory System. In *The Rat Nervous System* edited by G. Paxinos. pp. 705-724, Academic Press, Inc., San Diego.
- 141 Wall, J.T. and Cusick, C.G. (1984) Cutaneous responsiveness in primary somatosensory (S-I) hindpaw cortex before and after partial hindpaw deafferentation in adult rats, *J Neurosci* 4(6): 1499-1515.
- 142 Waters, R.S., Li, C.X. and McCandlish, C.A. (1995) Relationship between the organization of the forepaw barrel subfield and the representation of the forepaw in layer IV of rat somatosensory cortex, *Exp Brain Res* 103(2): 183-197.
- 143 Weiskrantz, L. (1958) Sensory deprivation and the cat's optic nervous system, *Nature* 181: 1047-1050.
- 144 Welker, C. (1971) Microelectrode delineation of fine grain somatotopic organization of (Sml) cerebral neocortex in albino rat, *Brain Res* 26(2): 259-275.
- 145 Welker, C. and Woolsey, T.A. (1974) Structure of layer IV in the somatosensory neocortex of the rat: description and comparison with the mouse, *J Comp Neurol* 158(4): 437-453.
- 146 Welker, E., Armstrong-James, M., Van der Loos, H. and Kraftsik, R. (1993) The mode of activation of a barrel column: response properties of single units in the somatosensory cortex of the mouse upon whisker deflection, *Eur J Neurosci* 5(6): 691-712.
- 147 Welker, E., Hoogland, P.V. and Van der Loos, H. (1988) Organization of feedback and feedforward projections of the barrel cortex: a PHA-L study in the mouse, *Exp Brain Res* 73(2): 411-435.
- 148 Welker, E., Rao, S.B., Dorfl, J., Melzer, P. and van der Loos, H. (1992) Plasticity in the barrel cortex of the adult mouse: effects of chronic stimulation upon deoxyglucose uptake in the behaving animal, *J Neurosci* 12(1): 153-170.
- 149 Welker, E., Soriano, E., Dorfl, J. and Van der Loos, H. (1989a) Plasticity in the barrel cortex of the adult mouse: transient increase of GAD-immunoreactivity following sensory stimulation, *Exp Brain Res* 78(3): 659-664.

- 150 Welker, E., Soriano, E. and Van der Loos, H. (1989b) Plasticity in the barrel cortex of the adult mouse: effects of peripheral deprivation on GAD-immunoreactivity, *Exp Brain Res* 74(3): 441-452.
- 151 Weller, W.L. and Johnson, J.I. (1975) Barrels in cerebral cortex altered by receptor disruption in newborn, but not in five-day-old mice (*Cricetidae* and *Muridae*), *Brain Res* 83(3): 504-508.
- 152 White, E.L. and Peters, A. (1993) Cortical modules in the posteromedial barrel subfield (Sml) of the mouse, *J Comp Neurol* 334(1): 86-96.
- 153 Wiesel, T.N. and Hubel, D.H. (1963a) Effects of visual deprivation on morphology and physiology of cells in the cat's lateral geniculate body, *J Neurophysiol* 26: 978-993.
- 154 Wiesel, T.N. and Hubel, D.H. (1963b) Single-cell responses in striate cortex of kittens deprived of vision in one eye, *J Neurophysiol* 26: 1003-1017.
- 155 Wiesel, T.N. and Hubel, D.H. (1965) Comparison of the effects of unilateral and bilateral eye closure on cortical unit responses in kittens, *J Neurophysiol* 28(6): 1029-1040.
- 156 Wong-Riley, M.T. and Welt, C. (1980) Histochemical changes in cytochrome oxidase of cortical barrels after vibrissal removal in neonatal and adult mice, *Proc Natl Acad Sci U S A* 77(4): 2333-2337.
- 157 Woolf, N.J. (1991) Cholinergic systems in mammalian brain and spinal cord, *Prog Neurobiol* 37(6): 475-524.
- 158 Woolsey, T.A., Dierker, M.L. and Wann, D.F. (1975) Mouse Sml cortex: qualitative and quantitative classification of golgi-impregnated barrel neurons, *Proc Natl Acad Sci U S A* 72(6): 2165-2169.
- 159 Woolsey, T.A. and Van der Loos, H. (1970) The structural organization of layer IV in the somatosensory region (SI) of mouse cerebral cortex. The description of a cortical field composed of discrete cytoarchitectonic units, *Brain Res* 17(2): 205-242.
- 160 Zilles, K. (1944) *The Cortex of the Rat*.

# AZ ÉRTEKEZÉS ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ PUBLIKÁCIÓK

## JEGYZÉKE

- (1) T. Farkas, **K. Kóródi**, J. Toldi, Muscarinic cholinergic effects on stimulus-evoked responses in rat primary somatosensory cortex. An electrophysiological study. *Acta Biol. Hung.*, 1996; 47 (1-4): 113-118
- (2) T. Farkas, **K. Kóródi**, J. Toldi, Stimulus-dependent muscarinic effects on evoked unit activity in the rat barrel cortex. *Neuroscience Letters*, 1996; 212 (1): 61-64
- (3) **K. Kóródi**, J. Toldi, Does the cortical representation of body parts follow both the injury to the related sensory peripheral nerve and its regeneration? *Neuroreport*, 1998; 9 (4): 771-774
- (4) Zs. Kis, T. Farkas, K. Rabl, E. Kis, **K. Kóródi**, L. Simon, I. Marusin, I. Rojik, J. Toldi, Comparative study of the neuronal plasticity along the neuraxis of the vibrissal sensory system of adult rat following unilateral infraorbital nerve damage and subsequent regeneration. *Experimental Brain Research*, 1999; 126 (2): 259-269
- (5) **K. Kóródi**, A. Bíte, E. Borbély, G. Kovács, A. Nagy, Z. Süle, J. Toldi, A combined electrophysiological and behavioural study for the assessment of activity-dependent changes in mice. *Acta Biol. Hung.*, 2002; 53 (1-2): 85-94.
- (6) **K. Kóródi**, Plasticity of the somatosensory cortex in adult rodents. A dissertation summary. *Acta Biol. Szegediensis*, 2002; 46 (1-2): 51.



## **MELLÉKLET**

**Az értekezés alapjául szolgáló közlemények különlenyomatai és másolatai**

.